

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BÖSL, Raphael  
Bardehle.Pagenberg.Dost  
Altenburg.Geissler.Isenbruck  
Galileiplatz 1  
81679 München  
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 08 March 2001 (08.03.01)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference M34599PCBÖ/ps	
International application No. PCT/EP00/00506	International filing date (day/month/year) 24 January 2000 (24.01.00)

1. The following indications appeared on record concerning:		
<input checked="" type="checkbox"/> the applicant	<input checked="" type="checkbox"/> the inventor	<input type="checkbox"/> the agent <input type="checkbox"/> the common representative
Name and Address REUTER, Tanja Wredestrasse 5c D-97082 Würzburg Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
<input type="checkbox"/> the person	<input type="checkbox"/> the name	<input checked="" type="checkbox"/> the address <input type="checkbox"/> the nationality <input type="checkbox"/> the residence
Name and Address REUTER, Tanja Weinbergstrasse 72 D-63853 Mömlingen Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned	
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned	
<input checked="" type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer  Athina Nickitas-Etienne
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38



## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BÖSL, Raphael  
Bardehle.Pagenberg.Dost  
Altenburg.Geissler.Isenbruck  
Galileiplatz 1  
81679 München  
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 08 March 2001 (08.03.01)	<b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>
Applicant's or agent's file reference M34599PCBÖ/ps	
International application No. PCT/EP00/00506	International filing date (day/month/year) 24 January 2000 (24.01.00)

## 1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant
     
 ☒ the inventor
     
 ☐ the agent
     
 ☐ the common representative

Name and Address HETERICH, Sabine Hauptstrasse 103 D-97229 Ramsthal Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

## 2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person
     
 ☒ the name
     
 ☐ the address
     
 ☐ the nationality
     
 ☐ the residence

Name and Address HERTERICH, Sabine Hauptstrasse 103 D-97229 Ramsthal Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

## 3. Further observations, if necessary:

## 4. A copy of this notification has been sent to:

<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned
<input checked="" type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland  Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer  Athina Nickitas-Etienne  Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---



## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BÖSL, Raphael  
Bardehle.Pagenberg.Dost  
Altenburg.Geissler.Isenbruck  
Galileiplatz 1  
81679 München  
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 08 March 2001 (08.03.01)	<b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>
Applicant's or agent's file reference M34599PCBÖ/ps	
International application No. PCT/EP00/00506	International filing date (day/month/year) 24 January 2000 (24.01.00)

## 1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant      ☐ the inventor      ☒ the agent      ☐ the common representative

## Name and Address

SCHMIDT, Werner  
Robert-Bunsen-Strasse 15  
D-65929 Frankfurt am Main  
ALLEMAGNE

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

89 92 80 50

Facsimile No.

89 92 80 54 44

Teleprinter No.

## 2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person      ☒ the name      ☒ the address      ☐ the nationality      ☐ the residence

## Name and Address

BÖSL, Raphael  
Bardehle.Pagenberg.Dost  
Altenburg.Geissler.Isenbruck  
Galileiplatz 1  
81679 München  
Germany

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

89 92 80 50

Facsimile No.

89 92 80 54 44

Teleprinter No.

## 3. Further observations, if necessary:

Please note the new file reference.

## 4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office      ☐ the designated Offices concerned  
☐ the International Searching Authority      ☒ the elected Offices concerned  
☒ the International Preliminary Examining Authority      ☒ other: former agent

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Athina Nickitas-Etienne

Telephone No.: (41-22) 338.83.38









PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation 7 : C07K 14/435, C12N 15/00, C07K 16/18</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/46244 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 10. August 2000 (10.08.00)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/00506 (22) Internationales Anmeldedatum: 24. Januar 2000 (24.01.00) (30) Prioritätsdaten: 199 04 650.6 5. Februar 1999 (05.02.99) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MULTI-GENE BIOTECH GMBH [DE/DE]; Biozentrum, Am Hubland, D-97074 Würzburg (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GROSS, Hans, Joachim [DE/DE]; Lengfelderstrasse 49, D-97078 Würzburg (DE). REUTER, Tanja [DE/DE]; Wredestrasse 5c, D-97082 Würzburg (DE). HOEHN, Holger [DE/DE]; Hermann-Löns-Weg 10, D-97082 Würzburg (DE). HERTERICH, Sabine [DE/DE]; Hauptstrasse 103, D-97229 Ramsthal (DE). (74) Anwalt: SCHMIDT, Werner; Robert-Bunsen-Strasse 15, D-65929 Frankfurt am Main (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</p>
<p>(54) Title: cDNA SEQUENCE OF AN INTERACTOR FANCIPI OF THE FANCONI ANAEMIA PROTEIN OF COMPLEMENTATION GROUP A (54) Bezeichnung: cDNA-SEQUENZ EINES INTERAKTORS FANCIPI DES FANCONI-ANÄMIE-PROTEINS DER KOMPLEMENTATIONSGRUPPE A (57) Abstract The invention relates to cDNA of an interactor FANCIPI of the Fanconi anaemia protein of complementation group A (FAA) in addition to the protein coded thereby. The invention also relates to the corresponding gene, antibodies directed against the protein, FANCIPI transgenic organisms and cells, in addition to the use of FANCIPI for effector screening and the pharmaceutical application of the nucleic acid, protein and antibodies. (57) Zusammenfassung Die vorliegende Erfindung betrifft die cDNA eines Interaktors FANCIPI des Fanconi-Anämie Proteins der Komplementationsgruppe A (FAA) sowie das davon codierte Protein. Weitere Gegenstände sind das entsprechende Gen, gegen das Protein gerichtet Antikörper, FANCIPI-transgene Organismen und Zellen sowie die Verwendung von FANCIPI zum Effektor-Screening und die pharmazeutische Anwendung der Nukleinsäure, des Proteins und der Antikörper.</p>		



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> :</b> <b>C07K 14/435, C12N 15/00, C07K 16/18</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/46244</b>  <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 10. August 2000 (10.08.00)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP00/00506  <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 24. Januar 2000 (24.01.00)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 199 04 650.6      5. Februar 1999 (05.02.99)      DE  <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> MULTI-GENE BIOTECH GMBH [DE/DE]; Biozentrum, Am Hubland, D-97074 Würzburg (DE).  <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> GROSS, Hans, Joachim [DE/DE]; Lengfelderstrasse 49, D-97078 Würzburg (DE). REUTER, Tanja [DE/DE]; Wredestrasse 5c, D-97082 Würzburg (DE). HOEHN, Holger [DE/DE]; Hermann-Löns-Weg 10, D-97082 Würzburg (DE). HERTERICH, Sabine [DE/DE]; Hauptstrasse 103, D-97229 Ramsthal (DE).  <b>(74) Anwalt:</b> SCHMIDT, Werner; Robert-Bunsen-Strasse 15, D-65929 Frankfurt am Main (DE).		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AE, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
<b>(54) Title:</b> cDNA SEQUENCE OF AN INTERACTOR FANCIP1 OF THE FANCONI ANAEMIA PROTEIN OF COMPLEMENTATION GROUP A  <b>(54) Bezeichnung:</b> cDNA-SEQUENZ EINES INTERAKTORS FANCIP1 DES FANCONI-ANÄMIE-PROTEINS DER KOMPLEMENTATIONSGRUPPE A  <b>(57) Abstract</b>  The invention relates to cDNA of an interactor FANCIP1 of the Fanconi anaemia protein of complementation group A (FAA) in addition to the protein coded thereby. The invention also relates to the corresponding gene, antibodies directed against the protein, FANCIP1 transgenic organisms und cells, in addition to the use of FANCIP1 for effector screening and the pharmaceutical application of the nucleic acid, protein and antibodies.  <b>(57) Zusammenfassung</b>  Die vorliegende Erfindung betrifft die cDNA eines Interaktors FANCIP1 des Fanconi-Anämie Proteins der Komplementationsgruppe A (FAA) sowie das davon codierte Protein. Weitere Gegenstände sind das entsprechende Gen, gegen das Protein gerichtet Antikörper, FANCIP1-transgene Organismen und Zellen sowie die Verwendung von FANCIP1 zum Effektor-Screening und die pharmazeutische Anwendung der Nukleinsäure, des Proteins und der Antikörper.		

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshjan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

cDNA-Sequenz eines Interaktors FANCIP1 des Fanconi-Anämie-Proteins der  
5 Komplementationsgruppe A

Beschreibung

Umfang der Erfindung

- 10 Die vorliegende Erfindung betrifft die cDNA eines Interaktors FANCIP1 des Fanconi-Anämie Proteins der Komplementationsgruppe A (FANCA) sowie das davon codierte Protein. Weitere Gegenstände sind das entsprechende Gen, gegen das Protein gerichtete Antikörper, FANCIP1-transgene Organismen und Zellen sowie die Verwendung von FANCIP1 zum Effektor-Screening und die  
15 pharmazeutische Anwendung der Nukleinsäure, des Proteins und der Antikörper.

Hintergrund der Erfindung

- Fanconi-Anämie (im folgenden als FA bezeichnet) ist eine autosomal rezessiv erbliche Erkrankung, die sich klinisch mit Symptomen wie progressive  
20 Pancytopenie, angeborene Mißbildungen und erhöhtes Risiko für Krebserkrankungen manifestiert (Glanz und Fraser, 1982). Mindestens 15% der FA-Patienten entwickeln myeloische Leukämien (Auerbach und Allen, 1991).

- Cytogenetisch sind FA-Zellen durch eine Hypersensitivität gegenüber DNA-  
25 quervernetzenden Agenzien, wie z.B. Mitomycin C (MMC) und Diepoxybutan (DEB), charakterisiert, die sich in Chromosomenbrüchen und -aberrationen manifestiert (Auerbach, 1993). FA-Lymphozyten und -Fibroblasten weisen nach Behandlung mit MMC eine Verzögerung bzw. einen Arrest in der G2-Phase des Zellzyklus auf (Kubbies et al., 1985; Seyschab et al., 1995). Zudem ist bei FA-  
30 Zellen eine erhöhte Sauerstoffempfindlichkeit zu beobachten (Joenje et al. 1981; Schindler und Hoehn, 1988; Poot et al., 1996).

- Anhand somatischer Zellfusionsstudien konnten für FA mindestens acht verschiedene Komplementationsgruppen (A bis H) unterschieden werden (Joenje  
35 et al., 1997). Bisher wurden die Gene für drei Komplementationsgruppen identifiziert: FANCC (Strathdee et al., 1992; WO93/22435), FANCA (Lo Ten Foe et

- al., 1996; The Fanconi anaemia/Breast cancer consortium, 1996; WO98/14462) und FANCG (Saar et al., 1998; De Winter et al., 1998). Obwohl die molekulare Wirkungsweise der FA-Proteine immer noch unbekannt ist, deutet der zelluläre Phänotyp und das erhöhte Krebsrisiko bei einem Gendefekt auf eine Beteiligung bei der DNA-Reparatur, der Zellzyklus-Regulation und/oder der Hämatopoiese hin. Die Ähnlichkeit des klinischen und zellulären Phänotyps der verschiedenen Komplementationsgruppen und die Erkenntnis, daß das FANCA- und das FANCC-Protein unter FANCA-Phosphorylierung interagieren und als Komplex in den Zellkern transportiert werden (Kupfer et al., 1997a, Yamashita et al., 1998), lassen auf eine Protein-Kaskade oder ein funktionelles Zusammenwirken in einem Komplex schließen. Für FANCG konnte die Beteiligung an diesem Komplex ebenfalls gezeigt werden (Garcia-Higuera et al., 1999; Waisfisz et al., 1999; Reuter et al., 2000).
- Entscheidende Fortschritte bei der Entschlüsselung der molekularen Ursachen der FA-Pathogenese können über die Identifikation der beteiligten Gene bzw. Proteine erzielt werden. Als FANCC-Interaktoren sind bislang die Cyclin-abhängige Kinase cdc2 (Kupfer et al., 1997b), das Chaperon GRP94 (Hoshino et al., 1998), die NADPH:Cytochrom c-Reduktase (Kruyt et al., 1998) und ein neuer Transkriptionsrepressor (Hoatlin et al., 1999) veröffentlicht, als FANCA-Interaktor das Nexin SNX5 (Otsuki et al., 1999), als FANCA- und FANCC-Interaktor  $\alpha$ -Spektrin II (McMahon et al., 1999). Als potentiell Pathogenese-relevant wurden die Fanconi-Gene 1 und 2 eingestuft (Planitzer et al., 1998; WO98/16637 und WO98/45428).
- Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand darin, Interaktoren der Fanconi-Anämie-Proteine FANCA und FANCC zu finden. Auf Grundlage der FA-Pathogenese als Modellsystem für Mechanismen zur Aufrechterhaltung genetischer Stabilität war das Ziel, Bestandteile eines Proteinkomplexes bzw. einer Proteinkaskade zu identifizieren, die eine Rolle bei der DNA-Reparatur, der Zellzyklusregulation und/oder der Onkogenese spielen.

### Zusammenfassung der Erfindung

Die vorliegende Erfindung beschreibt die Identifizierung einer cDNA, die für ein neues Protein codiert, das mit FANCIP1 ("Fanconi anemia protein interacting protein 1") bezeichnet wurde. Die cDNA-Sequenz wurde unter Verwendung einer

5 Interaction Trap-Version des Hefe-Two Hybrid-Systems (Fields und Song, 1989; Finley Jr. et al., 1996) gefunden, wobei das Protein der Komplementationsgruppe A (FANCA) als Köder diente. Das durch die FANCIP1-cDNA codierte Protein interagiert mit FANCA und kann somit Teil des Komplexes bzw. der

10 Signaltransduktionskaskade sein, die bei Defekt zur FA-Pathogenese führt. Die FANCIP1-cDNA und das davon codierte Protein, aber auch das entsprechende Gen und gegen das Protein gerichtete Antikörper sind daher als diagnostische, therapeutische oder präventive Mittel für Erkrankungen geeignet, die mit DNA-Reparatur-Defekten, Zellzyklus-Störungen, Cytopenien, Tumorgenese und/oder Tumorprogression assoziiert sind. Sie können weiterhin als Targets für Verfahren

15 zum Effektor-Screening dienen, um neue Medikamente zur Behandlung der zuvor genannten Erkrankungen zu entwickeln.

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Nukleinsäure, welche

- 20 a) die in Fig. 1 dargestellte Nukleotidsequenz oder einen Protein-codierenden Abschnitt davon,
- b) eine der Sequenz aus a) im Rahmen der Degeneration des genetischen Codes entsprechende Nukleotidsequenz,
- c) eine mit den Sequenzen aus a) und/oder b) unter stringenten
- 25 Bedingungen hybridisierende Nukleotidsequenz oder
- d) eine zu den Sequenzen aus a) und/oder b) komplementäre Sequenz umfaßt.

Die in Fig. 1 dargestellte Nukleotidsequenz enthält einen offenen Leserahmen, der

30 einem Protein mit einer Länge von 308 Aminosäuren entspricht. Die Aminosäuresequenz dieses Proteins ist in Fig. 2 dargestellt.

In der EST-Sequenzdatenbank am "National Center for Biotechnology Information" (NCBI) finden sich humane cDNA-Klone, die Teilbereiche der in Fig. 1 angegebenen Nukleotidsequenz enthalten. Folgende homologe humane ESTs seien genannt: Zugangsnummern AA165403, AA455594, AA314472, N34087, 5 AA452340, AA182700, N41615, AA470049, AI751597, AA463289, AA132459, W31487, R56355, H58271, H16122, W77956, AA193332, AA323923, AA370209, AA296758, W72757, AA093971, AA385544, AA386175, AA165402, AW085713, H42806, AA093977, AI161152, AA370011, AI671702, R71215, AA885343, T79297, AI814869, R81567, AI082713, N29615, AW087726, AW075710, 10 AI952608, AI818073, AI784445, AI432812, AI375568, AI372904, AI364106, AI143379, AA993074, AA953985, AA862385, AA761084, AA576229, AA569223, AA463198, AA452117, AA416877, AA074872, W16851, W04568, N40176, AW068354, AA857004, H58663, H15819, AW264944, AI923965, AI692214, AI475321, AI435987, AA961068, AA206059, AI469161, T84789, AA507257, 15 AA707515, AA132458, AA179262, T79211, W31505, N25699, T99574, T99363, AI751598, AA713668, T91119, AW105515, AA370208, AI422128, R81568, AI038899, AI971847, AI540650, AI826106, AA885960, R56263, AA825431, T99147, D31503 und AF049564. Unter diesen Zugangsnummern finden sich jedoch keine Angaben über einen vollständigen offenen Leserahmen oder über 20 eine mögliche biologische Funktion.

Die Suche nach funktionellen Domänen des Proteins FANCIP1 (Abb. 2) unter Verwendung des ProfileScan-Servers der ISREC-Bioinformatikgruppe ("Swiss Institute for Experimental Cancer Research") lieferte als signifikantestes Ergebnis 25 eine Esterase/Lipase/Thioesterase-Domäne.

Die vorliegende Erfindung umfaßt neben der in Fig. 1 gezeigten Nukleotidsequenz und einer dieser Sequenz im Rahmen der Degeneration des genetischen Codes entsprechenden Nukleotidsequenz auch noch eine Nukleotidsequenz, die mit 30 einer der zuvor genannten Sequenzen hybridisiert. Der Begriff "Hybridisierung" gemäß vorliegender Erfindung wird wie bei Sambrook et al. (1989) verwendet.



Die erfindungsgemäße Nukleinsäure umfaßt einen Protein-codierenden Abschnitt der in Fig. 1 dargestellten Nukleotidsequenz oder eine Sequenz, die eine Homologie von mehr als 65%, vorzugsweise mehr als 80 % oder einen vorzugsweise mindestens 15 Nukleotide langen Abschnitt davon aufweist.

- 5 Weiterhin kann die erfindungsgemäße Nukleotidsequenz auch eine RNA oder ein Nukleinsäureanalogon, z.B. eine Peptid-Nukleinsäure, umfassen.

Erfindungsgemäße Nukleinsäuren können aus Säugern nach bekannten Techniken unter Verwendung kurzer Abschnitte der in Fig. 1 gezeigten

- 10 Nukleotidsequenz als Hybridisierungssonden und/oder Primer nach bekannten Methoden isoliert werden. Weiterhin können erfindungsgemäße Nukleinsäuren auch durch chemische Synthese hergestellt werden, wobei anstelle der üblichen Nukleotidbausteine auch modifizierte Nukleotidbausteine (z.B. methylierte oder 2'-O-alkylierte Nukleotide oder Phosphorthioate) eingesetzt werden können.
- 15 Nukleinsäuren, die teilweise oder vollständig aus modifizierten Nukleotidbausteinen bestehen, können beispielsweise als therapeutische Mittel, z.B. als Antisense-Nukleinsäuren oder als Ribozyme, eingesetzt werden.

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin einen Vektor, der mindestens eine

- 20 Kopie einer erfindungsgemäßen Nukleinsäure enthält. Dieser Vektor kann ein beliebiger prokaryotischer oder eukaryotischer Vektor sein, auf dem sich die erfindungsgemäße DNA-Sequenz befindet und/oder der die Expression der erfindungsgemäßen Nukleinsäure in einer geeigneten Wirtszelle ermöglicht. Beispiele für prokaryotische Vektoren sind chromosomale Vektoren, wie
- 25 Bakteriophagen, und extrachromosomale Vektoren, wie zirkuläre Plasmidvektoren. Beispiele für eukaryotische Vektoren sind Hefevektoren oder für höhere Zellen geeignete Vektoren, wie Plasmidvektoren oder virale Vektoren.

Die Erfindung betrifft auch einen Vektor, der vorzugsweise mindestens einen 15

- 30 Nukleotide langen Abschnitt der in Fig. 1 dargestellten Sequenz enthält. Vorzugsweise besitzt dieser Abschnitt eine Nukleotidsequenz, die aus dem Protein-codierenden Bereich der in Fig. 1 dargestellten Sequenz oder einem für die Expression des Proteins wesentlichen Bereich stammt. Diese Nukleinsäuren

eignen sich besonders zur Herstellung von therapeutisch einsetzbaren Antisense-Nukleinsäuren.

Die vorliegende Erfindung betrifft weiter eine Zelle, die mit einer  
5 erfindungsgemäßen Nukleinsäure oder einem erfindungsgemäßen Vektor transformiert ist. Die Zelle kann sowohl eine eukaryotische als auch eine prokaryotische Zelle sein. Beispiele eukaryotischer Zellen sind insbesondere Säugerzellen. Ebenfalls Gegenstand sind FANCIP1-transgene Organismen, wie z.B. knock-in- oder knock-out-Tiermodelle. Tiermodelle, die das Produkt der  
10 Nukleinsäure stabil exprimieren, werden als knock-in-Tiermodelle, jene, deren entsprechendes natürliches Gen gezielt zerstört wurde, als knock-out-Tiermodelle bezeichnet.

Die vorliegende Erfindung umfaßt ein von einer wie oben angegebenen  
15 Nukleinsäure codiertes Protein. Dieses Protein weist die in Fig. 2 dargestellte Aminosäuresequenz oder eine Homologie von mehr als 60%, vorzugsweise mehr als 70% zu der in Fig. 2 dargestellten Aminosäuresequenz auf. Die Erfindung betrifft auch Varianten und Fragmente des in Fig. 2 dargestellten Proteins. Unter Varianten sind Sequenzen zu verstehen, die sich durch Substitution, Deletion  
20 und/oder Insertion einzelner Aminosäuren oder kurzer Aminosäureabschnitte von der in Fig. 2 dargestellten Aminosäuresequenz unterscheiden. Hierunter fallen sowohl natürlich vorkommende allelische Variationen oder Spleißvariationen des FANCIP1 als auch durch rekombinante DNA-Technologie, insbesondere durch in vitro-Mutagenese mit Hilfe von chemisch synthetisierten Oligonukleotiden  
25 erzeugte Proteine, die hinsichtlich ihrer biologischen und/oder immunologischen Aktivität dem in Fig. 2 dargestellten Protein im wesentlichen entsprechen. Ebenfalls fallen unter diesen Begriff auch chemisch modifizierte Polypeptide. Hierzu gehören Polypeptide, die an den Termini und/oder an reaktiven Aminosäureseitengruppen durch Acylierung oder Amidierung modifiziert sind.

30

Die Erfindung betrifft ebenfalls Verfahren, die zur Herstellung des erfindungsgemäßen Proteins führen und sowohl die Kultivierung entsprechend

transformierter Zellen als auch die Isolierung des erfindungsgemäßen Proteins umfassen.

- Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung des erfindungsgemäßen
- 5 Polypeptids oder Fragmenten dieses Polypeptids als Immunogen zur Herstellung von Antikörpern. Die Herstellung von Antikörpern kann dabei auf übliche Weise durch Immunisierung von Versuchstieren mit dem vollständigen Polypeptid oder Fragmenten davon und anschließende Gewinnung der resultierenden polyklonalen Antiseren erfolgen. Nach bekannten Methoden können monoklonale
- 10 Antikörper hergestellt werden. Die vorliegende Erfindung umfaßt somit auch Antikörper gegen FANCIP1 oder eine Variante davon.

- Das von der erfindungsgemäßen Nukleinsäure codierte FANCIP1 kann als Target für eine gezielte Suche nach Effektoren eingesetzt werden. Substanzen, die auf
- 15 das erfindungsgemäße Protein inhibitorisch oder aktivierend wirken, sind in der Lage, die durch das Protein gesteuerten Zellfunktionen selektiv zu beeinflussen. Daher können sie bei der Therapie entsprechender Krankheitsbilder, wie z.B. Cytopenien oder Tumoren, eingesetzt werden. Ein Gegenstand der Erfindung ist somit auch ein Verfahren zur Identifizierung von Effektoren des FANCIP1, wobei
- 20 man Zellen, die das Protein exprimieren, mit verschiedenen potentiellen Effektorsubstanzen, in Kontakt bringt und die Zellen auf Veränderungen, z.B. zellaktivierende, zellinhibierende, zellproliferative und/oder zellgenetische Veränderungen, analysiert. Zudem können auf diese Weise Bindedomänen des FANCIP1 identifiziert werden. Gegenstand der Erfindung sind auf obengenannte
- 25 Weise ermittelte pharmazeutisch wirksame Effektor-Substanzen.

- Die vorliegende Erfindung betrifft auch eine pharmazeutische Zusammensetzung, die als aktive Komponente Nukleinsäuren, Vektoren, Zellen, Polypeptide, Antikörper und/oder Effektor-Substanzen wie zuvor angegeben enthält und
- 30 weiterhin pharmazeutisch übliche Träger-, Hilfs- und/oder Zusatzstoffe sowie gegebenenfalls weitere aktive Komponenten enthalten kann. Die pharmazeutische Zusammensetzung kann insbesondere zur Diagnostik, Therapie oder Prävention von Erkrankungen eingesetzt werden, die mit DNA-Reparatur-Defekten,

Zellzyklus-Störungen, Cytopenien, Tumorgenese und/oder Tumorprogression assoziiert sind. Dies gilt auch für die Diagnostik einer Prädisposition für solche Erkrankungen bei Individuen, insbesondere bei der Diagnostik eines Risikos für Cytopenien und/oder Tumorerkrankungen. Weiterhin wird eine gezielte Diagnostik von Krankheiten ermöglicht, die mit Veränderungen der Aktivität des FANCI

5 P1 direkt oder indirekt verbunden sind. Diese Untersuchungen können mit Hilfe spezifischer Nukleinsäuresonden zum Nachweis auf Nukleinsäureebene, z.B. auf Gen- oder Transkriptebene, oder mit Hilfe von Antikörpern gegen FANCI

10 P1 zum Nachweis auf Proteinebene durchgeführt werden.

Bei Krankheitsbildern, die auf einen Ausfall des FANCI

15 P1 zurückzuführen sind, kann eine gentherapeutische Behandlung erfolgen, welche die Übertragung einer für das FANCI

20 P1 codierenden Nukleinsäure mittels Vektoren, z.B. viralen Vektoren, in das entsprechende Zielgewebe umfaßt. Andererseits kann bei Krankheitsbildern, die auf eine unkontrollierte Expression des FANCI

25 P1 zurückzuführen sind, eine gentherapeutische Behandlung erfolgen, welche zu einer Blockierung dieser Expression führt.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Diagnostik der oben

30 genannten Erkrankungen, wobei man einen Patienten oder eine aus einem Patienten stammende Probe, z.B. eine Probe einer Körperflüssigkeit oder eines Gewebes, mit einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung in Kontakt bringt und die Nukleotidsequenz und/oder die Expression der erfindungsgemäßen Nukleinsäure qualitativ oder quantitativ bestimmt. Diese

35 Bestimmungsmethoden können beispielsweise auf Nukleinsäureebene durch Verwendung von Nukleinsäure-Hybridisierungssonden oder über Reverse Transkription/PCR bzw. auf Proteinebene durch Antikörper nach cyto- oder histochemischen Methoden erfolgen. Die pharmazeutische Zusammensetzung kann als Marker für das Auftreten von Cytopenien, Tumoren oder anderer

40 proliferationsassoziiierter Erkrankungen oder einer Prädisposition für die genannten pathophysiologischen Veränderungen verwendet werden.

Schließlich betrifft die vorliegende Erfindung auch ein Verfahren zur Therapie oder Prävention einer der zuvor genannten Erkrankungen, wobei man dem Patienten eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung verabreicht, die die aktive Komponente in einer gegen die Erkrankung wirksamen Menge enthält.

- 5 Spezifische Beispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen, welche für therapeutische Zwecke geeignet sind, sind beispielsweise bispezifische Antikörper und Antikörper-Toxine bzw. Antikörper-Enzymkonjugate. Weitere bevorzugte pharmazeutische Zusammensetzungen für therapeutische Zwecke sind Antisense-Nukleinsäuren, gentherapeutische Vektoren oder Effektor-Substanzen, z.B. in Form niedermolekularer Aktivatoren oder Inhibitoren.
- 10

#### Detaillierte Beschreibung der Erfindung

##### Interaction Trap

- 15 Zur Klonierung von cDNAs, deren Genprodukte mit dem Fanconi-Anämie-Protein FANCA interagieren und damit eine Rolle bei der FA-Pathogenese spielen können, wurde eine Interaction Trap-Version des Hefe-Two Hybrid-Systems (Fields und Song, 1989; Finley Jr. et al., 1996) eingesetzt.
- 20 Für die Konstruktion des FANCA-Köderproteins wurde die komplette codierende Sequenz des FANCA-Proteins in den Vektor pEG202 über die EcoRI-Schnittstelle im Leserahmen mit der für die LexA-DNA-bindende Domäne codierenden Region kloniert. Für die Expression des Beuteproteins wurde der Vektor pJG4-5 verwendet, der die Konstruktion von Fusionsproteinen mit der B42-
- 25 transaktivierenden Domäne erlaubt. Mit dem FANCA-Köderprotein wurde eine in diesen Vektor als Fusionsgenbank klonierte HeLa-cDNA-Bibliothek durchmustert.

Als Wirtsorganismus diente der Hefestamm EGY48. Der Nachweis einer positiven Interaktion erfolgte durch Transkriptionsaktivierung des LEU2-Gens, woraus

- 30 Wachstum der Hefen auf Leucin-freiem Medium resultiert.

Vor Durchführung des Interaction Traps wurde durch Ausplattieren pEG202FANCA-transformierter EGY48-Hefen auf Glucose-Medium ohne Histidin

und Leucin sichergestellt, daß keine intrinsische transaktivierende Eigenschaft des FANCA-Köder-Fusionskonstruktes vorliegt.

Mit pEG202FANCA und der B42-Fusionsgenbank cotransformierte EGY48

- 5 wurden auf Leucin-haltigem Medium auf Erhalt beider Vektoren vorselektiert und aufgenommen. Für die Suche nach interagierenden Hefeklonen wurden Aliquots auf Leucin-freiem Medium ausplattiert und 3 bis 5 Tage bei 30 °C inkubiert. Insgesamt wurden Aliquots entsprechend einer Menge von  $1 \times 10^6$  Transfektanten durchmustert. Die Abhängigkeit der Transkriptionsaktivierung positiver Klone von
- 10 der Expression des Beuteproteins wurde auf Leucin-freiem Glucose-Medium überprüft. Die Isolierung der Interaktor-Plasmide erfolgte nach Aufzucht der Hefen in Glucose-Medium ohne Tryptophan, Elektroporation des Nukleinsäure-Isolats im E. coli-Stamm XL1blue (Stratagene) und Plasmidpräparation aus den Bakterienzellen. Zur Bestätigung der Interaktionen wurden Retransformationen
- 15 des isolierten Beute-Interaktors in Kombinationen mit unterschiedlichen Köderkonstrukten durchgeführt. In Kombination mit pEG202FANCA wurde die zuvor beobachtete Interaktion bestätigt. Außerdem wurden mögliche Interaktionen mit dem LexA-Fusionspartner ausgeschlossen, indem einerseits mit dem pEG202-Leervektor co-retransformiert wurde und andererseits mit einem LexA-DNA-
- 20 Ligase-Köderfusionskonstrukt als Negativkontrolle.

#### Sequenzanalyse der FANCIP1-cDNA

- Die Länge der Genbank-cDNAs der isolierten Interaktorklone wurde durch EcoRI/XhoI-Restriktionshydrolyse bestimmt. Die Ansequenzierung der cDNAs
- 25 erfolgte durch eine automatisierte Cycle Sequencing-Methode (Applied Biosystems) unter Verwendung des Nukleinsäureprimers Bco I (5'- ACC AGC CTC TTG CTG AGT GGA GAT G-3'). Die vollständige Sequenzierung des Vektors mit inseriertem FANCIP1-cDNA-Fragment erfolgte mit den Nukleinsäureprimern Bco I und Bco II (5'-GAC AAG CCG ACA ACC TTG ATT GGA G-3') durch die
- 30 Firma Sequence Laboratories Göttingen.

Zur Ermittlung der 5'-Bereich-Teilsequenz der gefundenen Nukleotidsequenz wurde der 5'/3' RACE Kit (Boehringer-Roche) verwendet. Hierbei kamen die

- sequenzspezifischen Primer FANCIP1-SP1 (5'-GGG GGC AGG AAT ATG AGA GG-3') und FANCIP1-SP2 (5'-TTT AGG GGG AAG TGT ACC TG-3') zum Einsatz. Das erhaltene PCR-Produkt wurde elektrophoretisch gereinigt (JETquick Gel Extraction Kit, GENOMED) und unter Verwendung des T7 Sequenase Version 2.0
- 5 DNA Sequencing Kit (Amersham-Pharmacia) und des oben genannten Primers FANCIP1-SP2 direkt sequenziert. Die Zugehörigkeit des erhaltenen Nukleotidfragments zum Plasmid-inserierten Interaktor-Fragment wurde durch einen überlappenden Sequenzbereich von 38 Nukleotiden bestätigt. Die zusammengesetzte Nukleotidsequenz ergab einen 1553 Nukleotide langen cDNA-
- 10 Bereich, der einen Teil der 5'-untranslatierten Region, den gesamten offenen Leserahmen von 924 Nukleotiden bzw. 308 Codons und den nahezu kompletten 3'-untranslatierten Bereich bis über das Polyadenylierungssignal (AATAAA) hinaus umfaßt.
- 15 Um ähnliche Nukleotidsequenzen in der Sequenzdatenbank des National Center of Biotechnology Information (NCBI) zu finden, wurde die cDNA-Sequenz von FANCIP1 (Fig. 1) unter Verwendung des Blast-Programms am NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/cgi-bin/BLAST/nph-newblast?Jform=1>) analysiert. Nur in der EST-Datenbank ergaben sich signifikante Homologien zu humanen
- 20 Klonen, die allerdings weder einen vollständigen offenen Leserahmen noch Angaben zu einer möglichen biologischen Funktion enthielten.
- Zur Ermittlung potentieller funktioneller Domänen innerhalb des Proteins FANCIP1 wurde die Aminosäuresequenz (Fig. 2) unter Verwendung des ProfileScan-
- 25 Servers der ISREC-Bioinformatikgruppe ([http://www.isrec.isb-sib.ch/software/PFSCAN\\_form.html](http://www.isrec.isb-sib.ch/software/PFSCAN_form.html)) analysiert.

#### Kurze Beschreibung der Abbildungen

30

Fig. 1 (SEQ ID NO. 1) eine Nukleotidsequenz, die den für FANCIP1 codierenden offenen Leserahmen enthält,

Fig. 2 (SEQ ID NO. 2) die Aminosäuresequenz eines offenen Leserahmens der in Fig. 1 gezeigten Nukleotidsequenz,

Fig. 3 (SEQ ID NOs. 3 und 4) die Nukleinsäureprimer, die zur Sequenzierung der  
5 Plasmid-inserierten FANCIP1-Nukleotidsequenz verwendet wurden,

Fig. 4 (SEQ ID NOs. 5 und 6) die Nukleinsäureprimer, die zur 5'-RACE-Analyse verwendet wurden.

10

#### Zitierte Literatur

Auerbach, A.D. und Allen, R. (1991). Leukemia and preleukemia in Fanconi anemia patients. *Cancer Genet. Cytogenet.* 51, 1-12

15

Auerbach, A.D. (1993). Fanconi anemia diagnosis and the diepoxybutane (DEB) test. *Exp. Hematol.* 21, 731-733

20

De Winter, J.P., Waisfisz, Q., Rooimans, M.A., van Berkel, C.G.M., Bosnoyan-Collins, L., Alon, N., Carreau, M., Bender, O., Demuth, I., Schindler, D., Pronk, J.C., Arwert, F., Hoehn, H., Digweed, M., Buchwald, M. und Joenje, H. (1998). The Fanconi anemia group G gene is identical with the human XRCC9. *Nat. Genet.* 20, 281-283

25

The Fanconi anaemia/Breast cancer consortium (1996). Positional cloning of the Fanconi anaemia group A gene. *Nat. Genet.* 14, 324-328

Fields, S. und Song, O. (1989). A novel genetic system to detect protein-protein interactions. *Nature* 340, 245-246

30

Finley Jr., R.L. und Brent, R. (1996). Interaction trap cloning with yeast. In *DNA Cloning-Expression Systems* (Hrsg. D. Glover und B.D. Hanes), Oxford University Press, Oxford, England



Garcia-Higuera, I., Kuang, Y., Naf, D., Wasik, J. und D'Andrea, A.D. (1999). Fanconi anemia proteins FANCA, FANCC, and FANCG/XRCC9 interact in a functional nuclear complex. *Mol. Cell Biol.* 19, 4866-4873

- 5 Glanz, A. und Fraser, F. (1982). Spectrum of anomalies in Fanconi's anemia. *J. Med. Genet.* 19, 412-416

- Hoatlin, M.E., Zhi, Y., Ball, H., Silvey, K., Melnick, A., Stone, S., Arai, S., Hawe, N., Owen, G., Zelent, A. und Licht, J.D. (1999). A novel BTB/POZ transcriptional  
10 repressor protein interacts with the Fanconi anemia group C protein and PLZF. *Blood* 94, 3737-3747

- Hoshino, T., Wang, J., Devetten, M.P., Iwata, N., Kajigaya, S., Wise, R., Liu, J.M. und Youssoufian, H. (1998). Molecular chaperone GRP94 binds to the Fanconi  
15 anemia group C protein and regulates its intracellular expression. *Blood* 91, 4379-4386

- Joenje, H., Arwert, F., Eriksson, A., De Koning, H. und Oostra, A. (1981). Oxygen dependence of chromosomal aberrations in Fanconi's anemia. *Nature* 290, 142-  
20 143

- Joenje, H., Oostra, A.B., Wijker, M., di Summa, F.M., van Berkel, C.G.M., Rooimans, M.A., Ebell, W., van Weel, M., Pronk, J.C., Buchwald, M. und Arwert, F. (1997). Evidence for at least eight Fanconi anemia genes. *Am. J. Hum. Genet.*  
25 61, 940-944

- Kruyt, F.A.E., Hoshino, T., Liu, J.M., Joseph, P., Jaiswal, A.K. und Youssoufian, H. (1998). Abnormal microsomal detoxification implicated in Fanconi anemia group C by interaction of the FAC protein with NADPH cytochrome P450 reductase. *Blood*  
30 92, 3050-3056

Kubbies, M., Schindler, D., Hoehn, H. und Rabinovitch, P. (1985). Endogenous blockage and delay of the chromosome cycle despite normal recruitment and

growth phase explain poor proliferation and frequent endomitosis in Fanconi anemia cells. *Am. J. Human. Genet.* 37, 1022-1030

- 5 Kupfer, G.M., Näf, D., Suliman, A., Pulsipher, M. und D'Andrea, A.D. (1997a). The Fanconi anaemia proteins, FAA and FAC, interact to form a nuclear complex. *Nat. Genet.* 17, 487-490

- 10 Kupfer, G.M., Yamashita, T., Näf, D., Suliman, A., Asano, S. und D'Andrea, A.D. (1997b). The Fanconi anemia polypeptide, FAC, binds to the cyclin-dependent kinase, cdc2. *Blood* 90, 1047-1054

- 15 Lo Ten Foe, J.R., Roimans, M.A., Bosnoyan-Collins, L., Alon, N., Wijker, M., Parker, L., Lightfoot, J., Carreau, M., Callen, D.F., Savoia, A., Cheng, N.C., van Berkel, C.G.M., Strunk, M.H.P., Gille, J.J.P., Pals, G., Kruyt, F.A.E., Pronk, J.C., Arwert, F., Buchwald, M. und Joenje, H. (1996). Expression cloning of a cDNA for the major Fanconi anaemia gene, FAA. *Nat. Genet.* 14, 320-323

- 20 McMahon, L.W., Walsh, C.E. und Lambert, M.W. (1999). Human alpha spectrin II and the Fanconi anemia proteins FANCA and FANCC interact to form a nuclear complex. *J. Biol. Chem.* 274, 32904-32908

- 25 Otsuki, T., Kajigaya, S., Ozawa, K. und Liu, J.M. (1999). SNX5, a new member of sorting nexin family, binds to the Fanconi anemia complementation group A protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 265, 630-635

Planitzer, S.A., Machl, A.W., Rueckels, M. und Kubbies, M. (1998). Identification of a novel c-DNA overexpressed in Fanconi's anemia fibroblasts partially homologous to a putative L-3-phosphoserine-phosphatase. *Gene* 210, 297-306

- 30 Poot, M., Groß, O., Epe, B., Pflaum, M. und Hoehn, H. (1996). Cell cycle defect in connection with oxygen and iron sensitivity in Fanconi anemia lymphoblastoid cells. *Exp. Cell Res.* 222, 262-268

- Reuter, T., Herterich, S., Bernhard, O., Hoehn, H. und Gross, H.J. (2000). Strong FANCA/FANCG but weak FANCA/FANCC interaction in the yeast two-hybrid system. *Blood* 95, 719-720
- 5 Saar, K., Schindler, D., Wegner, R.D., Reis, A., Wienker, T.F., Hoehn, H., Joenje, H., Sperling, K. und Digweed, M. (1998). Localisation of a new Fanconi anemia gene to chromosome 9p. *Eur. J. Hum. Genet.* 6, 501-508
- Sambrook, J., Fritsch, E.F. und Maniatis, T. (1989). *Molecular cloning: A laboratory manual*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York
- 10
- Schindler, D. und Hoehn, H. (1988). Fanconi anemia mutation causes cellular susceptibility to ambient oxygen. *Am. J. Hum. Genet.* 43, 429-435
- 15 Seyschab, H., Friedl, R., Sun, Y., Schindler, D., Hoehn, H., Hentze S. und Schroeder-Kurth, T. (1995). Comparative evaluation of diepoxybutane sensitivity and cell cycle blockage in the diagnosis of Fanconi anemia. *Blood* 85, 2233-2237
- Strathdee, C.A., Gavish, H., Shannon, W.R. und Buchwald, M. (1992). Cloning of cDNAs for Fanconi's anaemia by functional complementation. *Nature* 256, 763-767
- 20
- Waisfisz, Q., de Winter, J.P., Kruijt, F.A., de Groot, J., van der Weel, L., Dijkmans, L.M., Zhi, Y., Arwert, F., Scheper, R.J., Youssoufian, H., Hoatlin, M.E. und Joenje, H. (1999). A physical complex of the Fanconi anemia proteins FANCG/XRCC9 and FANCA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96, 10320-10325
- 25
- Yamashita, T., Kupfer, G.M., Näf, D., Suliman, A., Joenje, H., Asano, S. und D'Andrea, A.D. (1998). The Fanconi anemia pathway requires FAA phosphorylation and FAA/FAC nuclear accumulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 13085-13090
- 30

## Patentansprüche

1. Nukleinsäure, die
  - a) die in Fig. 1 dargestellte Nukleotidsequenz oder einen Protein-codierenden Abschnitt davon,
  - b) eine der Sequenz aus a) im Rahmen der Degeneration des genetischen Codes entsprechende Nukleotidsequenz,
  - c) eine mit den Sequenzen aus a) und/oder b) unter stringenten Bedingungen hybridisierende Nukleotidsequenz oder
  - d) eine zu den Sequenzen aus a) und/oder b) komplementäre Sequenz umfaßt.
2. Nukleinsäure gemäß Anspruch 1, die einen vorzugsweise mindestens 30 Nukleotide umfassenden Protein-codierenden Abschnitt der in Fig. 1 dargestellten Nukleotidsequenz umfaßt.
3. Nukleinsäure, die eine Homologie von mehr als 65% zu der Nukleotidsequenz gemäß Anspruch 1 oder einem Abschnitt davon aufweist.
4. Modifizierte Nukleinsäure oder Nukleinsäureanalogon, die eine Nukleotidsequenz gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 umfaßt.
5. Rekombinanter Vektor, der mindestens eine Kopie einer Nukleinsäure gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 oder einen Abschnitt davon enthält.
6. Rekombinanter Vektor gemäß Anspruch 5, der die Expression der Nukleinsäure in einer geeigneten Wirtszelle ermöglicht.
7. Mit einer Nukleinsäure gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 oder einem Vektor gemäß Anspruch 5 oder 6 transformierte Zelle, ein entsprechender transgener Organismus oder Tiermodelle, die das Produkt der Nukleinsäure gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 stabil exprimieren (knock-in) oder deren entsprechendes natürliches Gen gezielt zerstört wurde (knock-out).

8. Polypeptid oder dessen Salz, das von einer Nukleinsäure gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 codiert ist.
9. Polypeptid gemäß Anspruch 8, das
  - 5 a) die in Fig. 2 dargestellte Aminosäuresequenz oder
  - b) eine Homologie von mehr als 60% zu der in Fig. 2 dargestellten Aminosäuresequenz aufweist, oder dessen Salz.
10. Fragment des Polypeptids gemäß Anspruch 8 oder 9 mit mindestens 100 Aminosäuren oder dessen Salz.
11. Modifiziertes Polypeptid, das eine Aminosäuresequenz gemäß Anspruch 8 oder 9 umfaßt.
- 15 12. Verfahren zur Herstellung des Polypeptids gemäß Anspruch 8 oder 9, das die Kultivierung von Zellen gemäß Anspruch 7 umfaßt sowie die Isolierung des Polypeptids gemäß Anspruch 8 oder 9.
- 20 13. Verwendung eines Polypeptids gemäß Anspruch 8 oder 9 oder von Fragmenten dieses Polypeptids als Immunogen zur Herstellung von Antikörpern.
14. Antikörper gegen ein Polypeptid gemäß Anspruch 8 oder 9.
- 25 15. Verfahren zur Identifizierung von Effektoren eines Proteins gemäß Anspruch 8 oder 9, mit dessen Hilfe verschiedene potentielle Effektorsubstanzen an Zellen getestet werden können, die das Protein exprimieren.
- 30 16. Substanz, die mit Hilfe des Verfahrens gemäß Anspruch 15 erhalten wurde und die mit mindestens einem Bereich des Proteins gemäß Anspruch 8 oder 9 reagiert und/oder dieses verändert.

17. Pharmazeutische Zusammensetzung, die als aktive Komponente
- a) eine Nukleinsäure gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4,
  - b) einen Vektor gemäß Anspruch 5 oder 6,
  - c) eine Zelle gemäß Anspruch 7,
  - 5 d) ein Polypeptid gemäß Anspruch 8, 9, 10 oder 11,
  - e) einen Antikörper gemäß Anspruch 14 umfaßt oder
  - f) eine Substanz gemäß Anspruch 16
- und pharmazeutisch übliche Träger-, Hilfs- und/oder Zusatzstoffe enthält.
- 10 18. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß Anspruch 17 zur Diagnostik von Erkrankungen, die mit DNA-Reparatur-Defekten, Zellzyklus-Störungen, Cytopenien, Tumorgenese und/oder Tumorprogression assoziiert sind, oder einer Prädisposition solcher Erkrankungen.
- 15 19. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß Anspruch 17 zur Therapie oder Prävention von Erkrankungen, die mit DNA-Reparatur-Defekten, Zellzyklus-Störungen, Cytopenien, Tumorgenese und/oder Tumorprogression assoziiert sind.
- 20 20. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß Anspruch 17 zur Gentherapie von Erkrankungen, die mit DNA-Reparatur-Defekten, Zellzyklus-Störungen, Cytopenien, Tumorgenese und/oder Tumorprogression assoziiert sind.
- 25 21. Verfahren zur Diagnostik von Erkrankungen, die mit DNA-Reparatur-Defekten, Zellzyklus-Störungen, Cytopenien, Tumorgenese und/oder Tumorprogression assoziiert sind oder einer Prädisposition für solche Erkrankungen, bei dem man einen Patienten oder eine aus dem Patienten stammende Probe mit einer Zusammensetzung gemäß Anspruch 17 in Kontakt bringt und die Nukleotidsequenz und/oder die Expression einer
- 30 Nukleinsäure gemäß Anspruch 1 bestimmt.
22. Verfahren zur Therapie oder Prävention von Erkrankungen, die mit DNA-Reparatur-Defekten, Zellzyklus-Störungen, Cytopenien, Tumorgenese

und/oder Tumorprogression assoziiert sind, bei dem man einem Patienten eine Zusammensetzung gemäß Anspruch 17 verabreicht, die die aktive Komponente in einer gegen die Erkrankung wirksamen Menge enthält.





Fig. 1

AAATGTCAGGATTAACCTCCATTTTCAGCTAATCATGGGAGAGATTAAAGTCTCTCCTGATTA  
TAACTGGTTTAGAGGTACAGTTCCCCCTAAAAAGATTATTGTGGATGATGATGACAGTAAGA  
TATGGTCGCTCTATGACGCGGGCCCCCGAAGTATCAGGTGTCCTCTCATATTCCTGCCCCCT  
GTCAGTGGAAGTGCAGATGTCTTTTTCCGGCAGATTTTGGCTCTGACTGGATGGGGTTACCG  
GGTTATCGCTTTGCAGTATCCAGTTTATTGGGACCATCTCGAGTTCTGTGATGGATTCAGAA  
AACTTTTAGACCATTTACAATTGGATAAAGTTCATCTTTTTGGCGCTTCTTTGGGAGGCTTT  
TTGGCCCAGAAATTTGCTGAATACACTCACAAATCTCCTAGAGTCCATTCCCTAATCCTCTG  
CAATTCCTTCAGTGACACCTCTATCTTCAACCAAAGTTGGACTGCAAACAGCTTTTGGCTGA  
TGCCTGCATTTATGCTCAAAAAAATAGTTCTTGGAATTTTTTCATCTGGCCCGGTGGACCCT  
ATGATGGCTGATGCCATTGATTTTCATGGTAGACAGGCTAGAAAGTTTGGGTCAGAGTGAAGT  
GGCTTCAAGACTTACCTTGAATTGTCAAAATTCCTTATGTGGAACCTCATAAAATTCGGGACA  
TACCTGTAAGTATTATGGATGTGTTTGATCAGAGTGCCTTTCAACTGAAGCTAAAGAAGAA  
ATGTACAAGCTGTATCCTAATGCCCGAAGAGCTCATCTGAAACCAGGAGGCAATTTCCCAT  
CCTGTGCAGAAAGTGCAGAGGTCAATCTTTATGTACAGATACATTTGCTGCAATTCATGGAA  
CCAAATACGCGGCCATTGACCCATCAATGGTCAGTGCCGAGGAGCTTGAGGTGCAGAAAGGC  
AGCCTTGGCATCAGCCAGGAGGAGCAGTAGTGTGTCTCTCGCTGTCAATGATGAGTTGACCC  
GGTGTGTTCTTGTATAGTCAGTGGCATCAGCACCCGTCAGCCGGCCTTTTCCTTCAGGTTTCG  
TCAGGCTCACCGTTCTCACTGTGTCTGGGAAGTAGGACTGATGGTCATCTTCATGACAGGC  
GGCATCTCCACTAAGCCTGTGTAAGTGTTCCTCTTTGGTTTTCTTAGCTTTTGAATTTGAA  
GAAGTACTTTTGAAGACTCCCATTTTAAGAACCGTGCAGATTTTGCTACCAAAGTCTTCAC  
CACTGTGTTCTTAAGTGAATGTTAATTTCTGAGGTTTGGGACTTTGTGGTGGTTTTTTTCTT  
CTTTTCTTTTCCATTCTTCTTTCTTTCTTTTATGTTGTTTGCTGTAAATGCTGCACATCCA  
GATTGCATATCAGGACATTGGTTATTTTATGCTTTCTTGATATAACCATGATCAGAGTGCC  
ATGGCCACTACCCCACTGTTTGCTCTCCTGCAAATCAACTGCTTTTAATTTACACTTAAACA  
AATTGTTTTGAGTGTTAGCTACTGCCTTTCTAGATATTAGTCATTTGGAATAAAAATTCAAT  
TTC



Fig. 2

Met Gly Glu Ile Lys Val Ser Pro Asp Tyr Asn Trp Phe Arg Gly  
Thr Val Pro Leu Lys Lys Ile Ile Val Asp Asp Asp Asp Ser Lys  
Ile Trp Ser Leu Tyr Asp Ala Gly Pro Arg Ser Ile Arg Cys Pro  
Leu Ile Phe Leu Pro Pro Val Ser Gly Thr Ala Asp Val Phe Phe  
Arg Gln Ile Leu Ala Leu Thr Gly Trp Gly Tyr Arg Val Ile Ala  
Leu Gln Tyr Pro Val Tyr Trp Asp His Leu Glu Phe Cys Asp Gly  
Phe Arg Lys Leu Leu Asp His Leu Gln Leu Asp Lys Val His Leu  
Phe Gly Ala Ser Leu Gly Gly Phe Leu Ala Gln Lys Phe Ala Glu  
Tyr Thr His Lys Ser Pro Arg Val His Ser Leu Ile Leu Cys Asn  
Ser Phe Ser Asp Thr Ser Ile Phe Asn Gln Thr Trp Thr Ala Asn  
Ser Phe Trp Leu Met Pro Ala Phe Met Leu Lys Lys Ile Val Leu  
Gly Asn Phe Ser Ser Gly Pro Val Asp Pro Met Met Ala Asp Ala  
Ile Asp Phe Met Val Asp Arg Leu Glu Ser Leu Gly Gln Ser Glu  
Leu Ala Ser Arg Leu Thr Leu Asn Cys Gln Asn Ser Tyr Val Glu  
Pro His Lys Ile Arg Asp Ile Pro Val Thr Ile Met Asp Val Phe  
Asp Gln Ser Ala Leu Ser Thr Glu Ala Lys Glu Glu Met Tyr Lys  
Leu Tyr Pro Asn Ala Arg Arg Ala His Leu Lys Pro Gly Gly Asn  
Phe Pro Tyr Leu Cys Arg Ser Ala Glu Val Asn Leu Tyr Val Gln  
Ile His Leu Leu Gln Phe His Gly Thr Lys Tyr Ala Ala Ile Asp  
Pro Ser Met Val Ser Ala Glu Glu Leu Glu Val Gln Lys Gly Ser  
Leu Gly Ile Ser Gln Glu Glu Gln End



**Fig. 3**

Bco I: 5'-ACCAGCCTCTTGCTGAGTGGAGATG-3'

Bco II: 5'-GACAAGCCGACAACCTTGATTGGAG-3'

**Fig. 4**

FANCIP1-SP1: 5'-GGGGGCAGGAATATGAGAGG-3'

FANCIP1-SP2: 5'-TTTAAGGGGAACGTACCTC-3'



## SEQUENZPROTOKOLL

<110> MultiGene Biotech GmbH

5 <120> cDNA-Sequenz eines Interaktors FANCIPl des  
Fanconi-Anämie-Proteins der Komplementationsgruppe A

<130> Anm. 99/001 WO

10 <140>  
<141>

<150> DE 199 04 650.6

15 <151> 1999-02-05

<160> 6

<170> PatentIn Ver. 2.1

20 <210> 1  
<211> 1554  
<212> DNA  
<213> Unbekannt

25 <220>  
<223> Beschreibung des unbekannten Organismus: Unbekannt

<400> 1

30	aaatgtcagg	attaacctcc	atttcagcta	atcatgggag	agattaaagt	ctctcctgat	60
	tataactggt	ttagaggtag	agttccctt	aaaaagatta	ttgtggatga	tgatgacagt	120
	aagatatggt	cgctctatga	cgcgggcccc	cgaagtatca	ggtgtcctct	catattcctg	180
	ccccctgtca	gtggaactgc	agatgtcttt	ttccggcaga	ttttggctct	gactggatgg	240
	ggttacccgg	ttatcgcttt	gcagtatcca	gtttattggg	accatctcga	gttctgtgat	300
	ggattcagaa	aactttttaga	ccattttaca	ttggataaag	ttcatctttt	tggcgcttct	360
35	ttgggaggct	ttttggccca	gaaatttgct	gaatacactc	acaaatctcc	tagagtccat	420
	tccctaattcc	tctgcaattc	cttcagtgac	acctctatct	tcaaccaaac	ttggactgca	480
	aacagctttt	ggctgatgcc	tgcatttatg	ctcaaaaaaa	tagttcttgg	aaatttttca	540
	tctggcccg	tggaacctat	gatggctgat	gccattgatt	tcatggtaga	caggctagaa	600
	agtttgggtc	agagtgaact	ggcttcaaga	cttaccttga	attgtcaaaa	ttcttatgtg	660
40	gaacctcata	aaattcggga	catacctgta	actattatgg	atgtgtttga	tcagagtgcg	720
	ctttcaactg	aagctaaaga	agaaatgtac	aagctgtatc	ctaattgccc	aagagctcat	780
	ctgaaaccag	gaggcaattt	cccatacctg	tgcaagaagt	cagagggtcaa	tctttatgta	840
	cagatacatt	tgctgcaatt	ccatggaacc	aaatacgagg	ccattgaccc	atcaatggtc	900
	agtgccgagg	agcttgagg	gcagaaaggc	agccttggca	tcagccagga	ggagcagtag	960
45	tgtgtctctc	gctgtcaatg	atgagttgac	ccggtgtgtt	cttgtatagt	cagtggcatc	1020
	agcaccggtc	agccggcctt	ttccttcagg	ttcgtcaggc	tcaccgggtc	tcactgtgtc	1080
	tgggaagtag	gactgatggt	catcttcatg	acaggcggca	tctccactaa	gcctgtgtaa	1140
	ctgttccctc	tttggttttc	ttagcttttg	aatttgaaga	agtacttttg	aagactccca	1200
	ttttaagaac	cgtgcagatt	ttgctaccaa	aagtcttcac	cactgtgttc	ttaaagtgaat	1260
50	gttaatttct	gaggtttggg	acttttggtt	ggtttttttc	ttcttttctt	ttccattctt	1320
	ctttctttct	ttttatgttg	tttgctgtaa	atgctgcaca	tccagattgc	atatcaggac	1380
	attggttatt	ttatgctttc	ttggatataa	ccatgatcag	agtgccatgg	ccactacccc	1440
	actgtttgct	ctcctgcaaa	tcaactgctt	tttaatttaca	cttaaacaaa	ttgttttgag	1500
55	tgtttagctac	tgccctttcta	gatattagtc	atttgggaata	aaaattcaat	ttc	1553





```
<210> 2
<211> 308
<212> PRT
<213> Unbekannt
```

5

<220>  
<223> Beschreibung des unbekannten Organismus: Unbekannt

10	<400> 2																		
	Met	Gly	Glu	Ile	Lys	Val	Ser	Pro	Asp	Tyr	Asn	Trp	Phe	Arg	Gly	Thr			
	1				5					10					15				
	Val	Pro	Leu	Lys	Lys	Ile	Ile	Val	Asp	Asp	Asp	Asp	Ser	Lys	Ile	Trp			
				20					25					30					
15	Ser	Leu	Tyr	Asp	Ala	Gly	Pro	Arg	Ser	Ile	Arg	Cys	Pro	Leu	Ile	Phe			
			35					40					45						
	Leu	Pro	Pro	Val	Ser	Gly	Thr	Ala	Asp	Val	Phe	Phe	Arg	Gln	Ile	Leu			
	50						55					60							
20	Ala	Leu	Thr	Gly	Trp	Gly	Tyr	Arg	Val	Ile	Ala	Leu	Gln	Tyr	Pro	Val			
	65					70					75					80			
25	Tyr	Trp	Asp	His	Leu	Glu	Phe	Cys	Asp	Gly	Phe	Arg	Lys	Leu	Leu	Asp			
					85					90					95				
	His	Leu	Gln	Leu	Asp	Lys	Val	His	Leu	Phe	Gly	Ala	Ser	Leu	Gly	Gly			
				100					105					110					
30	Phe	Leu	Ala	Gln	Lys	Phe	Ala	Glu	Tyr	Thr	His	Lys	Ser	Pro	Arg	Val			
			115					120					125						
	His	Ser	Leu	Ile	Leu	Cys	Asn	Ser	Phe	Ser	Asp	Thr	Ser	Ile	Phe	Asn			
	130						135					140							
	Gln	Thr	Trp	Thr	Ala	Asn	Ser	Phe	Trp	Leu	Met	Pro	Ala	Phe	Met	Leu			
	145					150					155					160			
40	Lys	Lys	Ile	Val	Leu	Gly	Asn	Phe	Ser	Ser	Gly	Pro	Val	Asp	Pro	Met			
					165					170					175				
	Met	Ala	Asp	Ala	Ile	Asp	Phe	Met	Val	Asp	Arg	Leu	Glu	Ser	Leu	Gly			
				180					185					190					
45	Gln	Ser	Glu	Leu	Ala	Ser	Arg	Leu	Thr	Leu	Asn	Cys	Gln	Asn	Ser	Tyr			
			195					200					205						
	Val	Glu	Pro	His	Lys	Ile	Arg	Asp	Ile	Pro	Val	Thr	Ile	Met	Asp	Val			
	210						215					220							
	Phe	Asp	Gln	Ser	Ala	Leu	Ser	Thr	Glu	Ala	Lys	Glu	Glu	Met	Tyr	Lys			
	225					230					235					240			
55	Leu	Tyr	Pro	Asn	Ala	Arg	Arg	Ala	His	Leu	Lys								



Val Ser Ala Glu Glu Leu Glu Val Gln Lys Gly Ser Leu Gly Ile Ser  
 290 295 300

- 5 Gln Glu Glu Gln  
 305
- 10 <210> 3  
 <211> 25  
 <212> DNA  
 <213> Künstliche Sequenz
- 15 <220>  
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Primer
- 20 <400> 3  
 accagcctct tgctgagtgg agatg 25
- 25 <210> 4  
 <211> 25  
 <212> DNA  
 <213> Künstliche Sequenz
- <220>  
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Primer
- 30 <400> 4  
 gacaagccga caaccttgat tggag 25
- 35 <210> 5  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Künstliche Sequenz
- 40 <220>  
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Primer
- <400> 5  
 gggggcagga atatgagagg 20
- 45 <210> 6  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Künstliche Sequenz
- 50 <220>  
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Primer
- 55 <400> 6  
 tttaagggga actgtacctc 20



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intel onal Application No

PCT/EP 00/00506

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07K14/435 C12N15/00 C07K16/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, STRAND, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 45428 A (MACHL ANDREAS ;KUBBIES MANFRED (DE); BOEHRINGER MANNHEIM GMBH (DE)) 15 October 1998 (1998-10-15) ---	
A	PLANITZER ET AL: "Identification of a novel c-DNA overexpressed in Fanconi's anemia fibroblasts partially homologous to a putative L-3-phosphoserine-phosphatase" GENE,NL,ELSEVIER, AMSTERDAM, vol. 2, no. 210, 14 April 1998 (1998-04-14), pages 297-306, XP000922826 ISSN: 0378-1119 cited in the application --- -/--	19-22

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 July 2000

Date of mailing of the international search report

17/07/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Panzica, G

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Patent Application No

PCT/EP 00/00506

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>SAWAS-DIMOPOULOU C ET AL: "Induction of an Experimental Fanconi Syndrome in Mice: Its Effect on the Glomerular Filtration Function Studied by Tc-DTPA"</p> <p>NUCLEAR MEDICINE AND BIOLOGY,US,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, vol. 23, no. 6, 1 August 1996 (1996-08-01), pages 807-812, XP000922828</p> <p>ISSN: 0969-8051</p>	19-22
T	<p>-----</p> <p>DATABASE EMBL 'Online!'</p> <p>EMBL Heidelberg, DE;</p> <p>AC: AAF64275, 15 June 2000 (2000-06-15)</p> <p>ZHAO M. ET AL.: "A novel gene expressed in human bone marrow"</p> <p>XP002140900</p> <p>abstract</p>	1-18
T	<p>-----</p> <p>DATABASE EMBL 'Online!'</p> <p>EMBL Heidelberg, DE;</p> <p>AC: AL137312, 27 January 2000 (2000-01-27)</p> <p>POUSTKA A. ET AL.: "Homo sapiens mRNA; cDNA DKFZp761K23121"</p> <p>XP002140901</p> <p>abstract</p> <p>-----</p>	1-18

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/00506

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9845428 A	15-10-1998	AU 7429398 A	30-10-1998
		EP 1007671 A	14-06-2000
<hr/>			





# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/00506

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07K14/435 C12N15/00 C07K16/18

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, STRAND, BIOSIS

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 98 45428 A (MACHL ANDREAS ;KUBBIES MANFRED (DE); BOEHRINGER MANNHEIM GMBH (DE)) 15. Oktober 1998 (1998-10-15) ---	
A	PLANITZER ET AL: "Identification of a novel c-DNA overexpressed in Fanconi's anemia fibroblasts partially homologous to a putative L-3-phosphoserine-phosphatase" GENE, NL, ELSEVIER, AMSTERDAM, Bd. 2, Nr. 210, 14. April 1998 (1998-04-14), Seiten 297-306, XP000922826 ISSN: 0378-1119 in der Anmeldung erwähnt --- -/--	19-22

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. Juli 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

17/07/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Panzica, G

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>SAWAS-DIMOPOULOU C ET AL: "Induction of an Experimental Fanconi Syndrome in Mice: Its Effect on the Glomerular Filtration Function Studied by Tc-DTPA"</p> <p>NUCLEAR MEDICINE AND BIOLOGY,US,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, Bd. 23, Nr. 6, 1. August 1996 (1996-08-01), Seiten 807-812, XP000922828 ISSN: 0969-8051</p> <p>----</p>	19-22
T	<p>DATABASE EMBL 'Online! EMBL Heidelberg, DE; AC: AAF64275, 15. Juni 2000 (2000-06-15) ZHAO M. ET AL.: "A novel gene expressed in human bone marrow" XP002140900 Zusammenfassung</p> <p>----</p>	1-18
T	<p>DATABASE EBML 'Online! EMBL Heidelberg, DE; AC: AL137312, 27. Januar 2000 (2000-01-27) POUSTKA A. ET AL.: "Homo sapiens mRNA; cDNA DKFZp761K23121" XP002140901 Zusammenfassung</p> <p>-----</p>	1-18

# INTERNATIONALER RESEARCHBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/00506

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9845428 A	15-10-1998	AU 7429398 A	30-10-1998
		EP 1007671 A	14-06-2000



# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

### INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>Anm. 99/001W0</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP 00/ 00506</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>24/01/2000</b>	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>05/02/1999</b>
Anmelder  <b>MULTIGENE BIOTECH GMBH et al.</b>		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

#### 1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☒ in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.

☒ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

#### 4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

#### 5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. \_\_\_\_\_

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☒ keine der Abb.



## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07K14/435 C12N15/00 C07K16/18

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, STRAND, BIOSIS

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie <sup>a</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 98 45428 A (MACHL ANDREAS ;KUBBIES MANFRED (DE); BOEHRINGER MANNHEIM GMBH. (DE)) 15. Oktober 1998 (1998-10-15) ---	
A	PLANITZER ET AL: "Identification of a novel c-DNA overexpressed in Fanconi's anemia fibroblasts partially homologous to a putative L-3-phosphoserine-phosphatase" GENE,NL,ELSEVIER, AMSTERDAM, Bd. 2, Nr. 210, 14. April 1998 (1998-04-14), Seiten 297-306, XP000922826 ISSN: 0378-1119 in der Anmeldung erwähnt --- -/--	19-22

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie<sup>a</sup> Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. Juli 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

17/07/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Panzica, G





## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>SAWAS-DIMOPOULOU C ET AL: "Induction of an Experimental Fanconi Syndrome in Mice: Its Effect on the Glomerular Filtration Function Studied by Tc-DTPA"</p> <p>NUCLEAR MEDICINE AND BIOLOGY,US,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, Bd. 23, Nr. 6, 1. August 1996 (1996-08-01), Seiten 807-812, XP000922828 ISSN: 0969-8051</p> <p>---</p>	19-22
T	<p>DATABASE EMBL 'Online!</p> <p>EMBL Heidelberg, DE; AC: AAF64275, 15. Juni 2000 (2000-06-15) ZHAO M. ET AL.: "A novel gene expressed in human bone marrow"</p> <p>XP002140900 Zusammenfassung</p> <p>---</p>	1-18
T	<p>DATABASE EMBL 'Online!</p> <p>EMBL Heidelberg, DE; AC: AL137312, 27. Januar 2000 (2000-01-27) POUSTKA A. ET AL.: "Homo sapiens mRNA; cDNA DKFZp761K23121"</p> <p>XP002140901 Zusammenfassung</p> <p>-----</p>	1-18



Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

### Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/00506

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie) (Juli 1992)



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>Anm. 99/001WO</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP 00/ 00506</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>24/01/2000</b>	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>05/02/1999</b>
Anmelder <b>MULTIGENE BIOTECH GMBH et al.</b>		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbaren **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☒ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☒ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. \_\_\_\_\_

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☒ keine der Abb.



## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07K14/435 C12N15/00 C07K16/18

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, STRAND, BIOSIS

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 98 45428 A (MACHL ANDREAS ;KUBBIES MANFRED (DE); BOEHRINGER MANNHEIM GMBH (DE)) 15. Oktober 1998 (1998-10-15) ---	
A	PLANITZER ET AL: "Identification of a novel c-DNA overexpressed in Fanconi's anemia fibroblasts partially homologous to a putative L-3-phosphoserine-phosphatase" GENE,NL,ELSEVIER, AMSTERDAM, Bd. 2, Nr. 210, 14. April 1998 (1998-04-14), Seiten 297-306, XP000922826 ISSN: 0378-1119 in der Anmeldung erwähnt --- -/--	19-22



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"G" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. Juli 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

17/07/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Panzica, G





## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>SAWAS-DIMOPOULOU C ET AL: "Induction of an Experimental Fanconi Syndrome in Mice: Its Effect on the Glomerular Filtration Function Studied by Tc-DTPA"</p> <p>NUCLEAR MEDICINE AND BIOLOGY,US,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, Bd. 23, Nr. 6,</p> <p>1. August 1996 (1996-08-01), Seiten 807-812, XP000922828</p> <p>ISSN: 0969-8051</p> <p>---</p>	19-22
T	<p>DATABASE EMBL 'Online!</p> <p>EMBL Heidelberg, DE;</p> <p>AC: AAF64275, 15. Juni 2000 (2000-06-15)</p> <p>ZHAO M. ET AL.: "A novel gene expressed in human bone marrow"</p> <p>XP002140900</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>---</p>	1-18
T	<p>DATABASE EMBL 'Online!</p> <p>EMBL Heidelberg, DE;</p> <p>AC: AL137312, 27. Januar 2000 (2000-01-27)</p> <p>POUSTKA A. ET AL.: "Homo sapiens mRNA; cDNA DKFZp761K23121"</p> <p>XP002140901</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>-----</p>	1-18



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/00506

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9845428 A	15-10-1998	AU 7429398 A EP 1007671 A	30-10-1998 14-06-2000
<hr/>			



Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

10

Applicant's or agent's file reference M34599PCBÖ	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/00506	International filing date (day/month/year) 24 January 2000 (24.01.00)	Priority date (day/month/year) 05 February 1999 (05.02.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07K 14/435		
Applicant MULTIGENE BIOTECH GMBH		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u>6</u> sheets.</p>
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>

Date of submission of the demand 23 August 2000 (23.08.00)	Date of completion of this report 21 May 2001 (21.05.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/00506

## I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
pages \_\_\_\_\_ 1-15 \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_ 1-24 \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_ 30 April 2001 (30.04.2001)
- ☒ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_ 1/3-3/3 \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☒ contained in the international application in written form.
- ☒ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☒ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.





## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/00506

## III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 23,24

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 23,24  
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See annex

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. \_\_\_\_\_  
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported  
by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☐ no international search report has been established for said claims Nos. \_\_\_\_\_.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.



## I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments):*

Continuation of: Box I.5.

1. The amendments to **Claims 1 and 7** filed with the letter of 27 April 2001 meet the requirements of PCT Article 34(2)(b)).
2. The new **Claims 18, 20 and 22**, however, are inadmissible. The claims relate to subjects of the invention that were not disclosed in the same way in the originally submitted application. In particular, the new claims are inadmissible, since they concern the use of nucleotide sequences that are not present as sequence protocols in the originally submitted application and therefore could not be searched. **Claims 18, 20 and 22** are therefore not considered in this international preliminary examination report.



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/EP 00/00506

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: BOX III.

**Claims 23 and 24** refer to subject matter which, in the opinion of this Authority, falls under PCT Rule 67.1(iv). Consequently, no report is established concerning the industrial applicability of the subject matter of said claims (PCT Article 34(4)(a)(i)).



V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	4-17, 19, 21, 23, 24	YES
	Claims	1-3	NO
Inventive step (IS)	Claims	17, 19, 21, 23, 24	YES
	Claims	4-16	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-22	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

The present application relates to a cDNA sequence of an interactor of the *Fanconi anaemia* protein of complementation group A and of the protein coded thereby, in addition to the use thereof for the diagnostic prevention and treatment of illnesses associated with DNA repair defects, cell cycle disorders, tumorigenesis and tumour progression.

1) Novelty

1.1) **Claims 1-3** do not meet the requirements of PCT Article 33(2).

**Claim 1** relates, *inter alia*, to sections of the nucleotide sequence depicted in Figure 1, to sequences that hybridise therewith under stringent conditions, and to sequences that are complementary thereto.

As the applicant himself states in the description, there are numerous sequences in EST data banks that are homologous to sections of the nucleic acid sequence depicted in Figure 1 and therefore fall within the scope of protection of Claim 1. (Even if





the EST sequences specified have now been excluded from Claim 1c), they remain relevant to Claims 1a) and, in particular, 1b) and are therefore prejudicial to novelty.)

Consequently, **Claims 1, 2 and 3** in their present form cannot be considered novel (PCT Article 33(2)) over these ESTs.

- 1.2) **Claims 4-7**, which concern further embodiments of the nucleic acid, **Claims 8-14**, which relate to a polypeptide that is coded for by the nucleic acid of Claims 1-3, and **Claims 15-17, 19, 21, 23 and 24**, which concern the use of the claimed nucleic acid or the claimed protein, meet the requirements of PCT Article 33(2).

2) **Inventive step**

- 2.1) **Claims 4-16** do not, however, meet the requirements of PCT Article 33(3) for the following reasons:

The modification and production of recombinant vectors or transformed cells as such is considered routine in today's laboratories. Insofar as the claimed modified nucleic acids, vector or transformed cells relate to known nucleic acids, **Claims 4-7** cannot be considered inventive. The same argument applies to the polypeptides and the antibodies directed thereagainst, as well as to the pharmaceutical compositions containing the nucleic acids or polypeptides. Consequently, **Claims 8-16** are not considered inventive (PCT Article 33(3)).

- 2.2) **Claims 17, 19 and 21**, which concern the use of the



composition as per Claim 17 for the diagnosis, treatment or gene treatment of illnesses associated with DNA repair defects, cell cycle disorders, cytopenia, tumorigenesis and/or tumour progression, are neither described nor suggested by the prior art and can therefore be considered inventive.

- 2.3) **Claims 23 and 24**, which relate to a method for the diagnosis and treatment or prevention of illnesses associated with DNA repair defects, cell cycle disorders, cytopenia, tumorigenesis and/or tumour progression, likewise meet the requirements of PCT Article 33(3).



# PCT

## ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

Vom Anmeldeamt auszufüllen

PCT/EP 00 / 00506  
Internationales Aktenzeichen

(24.01.2000) 24 JAN 2000  
Internationales Anmeldedatum

EUROPEAN PATENT OFFICE  
PCT INTERNATIONAL APPLICATION  
Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht)  
(max. 12 Zeichen) Anm.99/001WO

### Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

cDNA-Sequenz eines Interaktors FANCIP1 des Fanconi-Anämie-Proteins der Komplementationsgruppe A

### Feld Nr. II ANMELDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

MultiGene Biotech GmbH  
Biozentrum  
Am Hubland  
97074 Würzburg  
DE

☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Telefonnr.:  
0931-705843-40

Telefaxnr.:  
0931-705843-55

Fernschreibnr.:

Staatsangehörigkeit (Staat):  
DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):  
DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☒ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

### Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Gross, Hans Joachim  
Lengfelderstraße 49  
97078 Würzburg  
DE

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):  
DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):  
DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

### Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als: ☒ Anwalt ☐ gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Schmidt, Werner  
Robert-Bunsen-Straße 15  
65929 Frankfurt am Main  
DE

Telefonnr.:  
02632-992362

Telefaxnr.:  
069-30851371

Fernschreibnr.:

☐ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.



Blatt Nr. 2

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER	
<p><i>Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.</i></p>	
<p>Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</p> <p>Reuter, Tanja Wredestraße 5c 97082 Würzburg DE</p>	<p>Diese Person ist:</p> <p><input type="checkbox"/> nur Anmelder</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Anmelder und Erfinder</p> <p><input type="checkbox"/> nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</p>
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
<p>Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input checked="" type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten</p>	
<p>Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</p> <p>Hoehn, Holger Hermann-Löns-Weg 10 97082 Würzburg DE</p>	<p>Diese Person ist:</p> <p><input type="checkbox"/> nur Anmelder</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Anmelder und Erfinder</p> <p><input type="checkbox"/> nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</p>
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
<p>Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input checked="" type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten</p>	
<p>Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</p> <p>Heterich, Sabine Hauptstraße 103 97229 Ramsthal DE</p>	<p>Diese Person ist:</p> <p><input type="checkbox"/> nur Anmelder</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Anmelder und Erfinder</p> <p><input type="checkbox"/> nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</p>
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
<p>Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input checked="" type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten</p>	
<p>Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</p>	<p>Diese Person ist:</p> <p><input type="checkbox"/> nur Anmelder</p> <p><input type="checkbox"/> Anmelder und Erfinder</p> <p><input type="checkbox"/> nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</p>
Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
<p>Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten</p>	
<p><input type="checkbox"/> Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.</p>	





**Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN**

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen (*bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden*):

**Regionales Patent**

- ☒ **AP ARIPO-Patent:** GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swasiland, TZ Vereinigte Republik Tansania, UG Uganda, ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist
- ☐ **EA Eurasisches Patent:** AM Armenien, AZ Aserbaidschan, BY Belarus, KG Kirgisistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ **EP Europäisches Patent:** AT Österreich, BE Belgien, CH und LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, DE Deutschland, DK Dänemark, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ **OA OAPI-Patent:** BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabun, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist (*falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben*)

**Nationales Patent** (*falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben*):

- |  |  |
|--|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> AE Vereinigte Arabische Emirate      | <input checked="" type="checkbox"/> LR Liberia   |
| <input checked="" type="checkbox"/> AL Albanien                          | <input type="checkbox"/> LS Lesotho  |
| <input checked="" type="checkbox"/> AM Armenien                          | <input checked="" type="checkbox"/> LT Litauen   |
| <input type="checkbox"/> AT Österreich                                   | <input type="checkbox"/> LU Luxemburg  |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australien                        | <input checked="" type="checkbox"/> LV Lettland  |
| <input checked="" type="checkbox"/> AZ Aserbaidschan                     | <input checked="" type="checkbox"/> MA Marokko   |
| <input checked="" type="checkbox"/> BA Bosnien-Herzegowina               | <input checked="" type="checkbox"/> MD Republik Moldau                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> BB Barbados                          | <input checked="" type="checkbox"/> MG Madagaskar                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG Bulgarien                         | <input checked="" type="checkbox"/> MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brasilien                         | <input checked="" type="checkbox"/> MN Mongolei  |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY Belarus                           | <input type="checkbox"/> MW Malawi   |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Kanada                            | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexiko  |
| <input type="checkbox"/> CH und LI Schweiz und Liechtenstein             | <input checked="" type="checkbox"/> NO Norwegen  |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN China                             | <input checked="" type="checkbox"/> NZ Neuseeland                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> CR Costa Rica                        | <input checked="" type="checkbox"/> PL Polen   |
| <input checked="" type="checkbox"/> CU Kuba                              | <input type="checkbox"/> PT Portugal   |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ Tschechische Republik             | <input checked="" type="checkbox"/> RO Rumänien  |
| <input type="checkbox"/> DE Deutschland                                  | <input checked="" type="checkbox"/> RU Russische Föderation                            |
| <input type="checkbox"/> DK Dänemark                                     | <input type="checkbox"/> SD Sudan  |
| <input checked="" type="checkbox"/> DM Dominica                          | <input type="checkbox"/> SE Schweden   |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE Estland                           | <input checked="" type="checkbox"/> SG Singapur  |
| <input type="checkbox"/> ES Spanien                                      | <input checked="" type="checkbox"/> SI Slowenien                                       |
| <input type="checkbox"/> FI Finnland                                     | <input checked="" type="checkbox"/> SK Slowakei  |
| <input type="checkbox"/> GB Vereinigtes Königreich                       | <input type="checkbox"/> SL Sierra Leone   |
| <input checked="" type="checkbox"/> GD Grenada                           | <input checked="" type="checkbox"/> TJ Tadschikistan                                   |
| <input checked="" type="checkbox"/> GE Georgien                          | <input checked="" type="checkbox"/> TM Turkmenistan                                    |
| <input type="checkbox"/> GH Ghana  | <input checked="" type="checkbox"/> TR Türkei  |
| <input type="checkbox"/> GM Gambia                                       | <input checked="" type="checkbox"/> TT Trinidad und Tobago                             |
| <input checked="" type="checkbox"/> HR Kroatien                          | <input checked="" type="checkbox"/> TZ Vereinigte Republik Tansania                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> HU Ungarn                            | <input checked="" type="checkbox"/> UA Ukraine   |
| <input checked="" type="checkbox"/> ID Indonesien                        | <input checked="" type="checkbox"/> UG Uganda  |
| <input checked="" type="checkbox"/> IL Israel                            | <input checked="" type="checkbox"/> US Vereinigte Staaten von Amerika                  |
| <input checked="" type="checkbox"/> IN Indien                            | <input type="checkbox"/> UZ Usbekistan   |
| <input checked="" type="checkbox"/> IS Island                            | <input checked="" type="checkbox"/> VN Vietnam   |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP Japan                             | <input checked="" type="checkbox"/> YU Jugoslawien                                     |
| <input type="checkbox"/> KE Kenia  | <input checked="" type="checkbox"/> ZA Südafrika                                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> KG Kirgisistan                       | <input type="checkbox"/> ZW Simbabwe   |
| <input checked="" type="checkbox"/> KP Demokratische Volksrepublik Korea |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> KR Republik Korea                    |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> KZ Kasachstan                        |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> LC Saint Lucia                       |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> LK Sri Lanka                         |  |

Kästchen für die Bestimmung von Staaten, die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind:

- ☐   
 ☐

**Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen:** Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der im Zusatzfeld genannten Bestimmungen, die von dieser Erklärung ausgenommen sind. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. (*Die Bestätigung (einschließlich der Gebühren) muß beim Anmeldeamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehen.*)



Blatt Nr. 4

<b>Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH</b>		<input type="checkbox"/> Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.		
Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist die frühere Anmeldung eine:		
		nationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung: regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Zeile (1) <b>(05.02.99)</b> 05. Februar 1999	199 04 650.6	DE		
Zeile (2)				
Zeile (3)				
<input type="checkbox"/> Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben in der (den) Zeile(n) _____ bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist(sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist) <i>* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, so muß in dem Zusatzfeld mindestens ein Staat angegeben werden, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums ist und für den die frühere Anmeldung eingereicht wurde.</i>				
<b>Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE</b>				
Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchen- behörden für die Ausführung der internationalen Recherche zuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden):		Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist):		
ISA /		Datum (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen	Staat (oder regionales Amt)
<b>Feld Nr. VIII KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE</b>				
Diese internationale Anmeldung enthält die folgende Anzahl von Blättern:		Dieser internationalen Anmeldung liegen die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:		
Antrag	: 4	1. <input checked="" type="checkbox"/> Blatt für die Gebührenberechnung		
Beschreibung (ohne Sequenzprotokollteil)	: 15	2. <input type="checkbox"/> Gesonderte unterzeichnete Vollmacht		
Ansprüche	: 4	3. <input checked="" type="checkbox"/> Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden): 39305		
Zusammenfassung	: 1	4. <input type="checkbox"/> Begründung für das Fehlen einer Unterschrift		
Zeichnungen	: 3	5. <input type="checkbox"/> Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer gekennzeichnet:		
Sequenzprotokollteil der Beschreibung	: 3	6. <input type="checkbox"/> Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache:		
Blattzahl insgesamt	: 30	7. <input type="checkbox"/> Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material		
Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.):		8. <input checked="" type="checkbox"/> Protokoll der Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzen in computerlesbarer Form		
1		9. <input type="checkbox"/> Sonstige (einzeln auflisten):		
		Sprache, in der die internationale Anmeldung deutsch eingereicht wird:		
<b>Feld Nr. IX UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS</b>				
Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.				
Schmidt, Werner <i>Werner Schmidt</i> Heterich, Sabine				
Gross, Hans Joachim				
Reuter, Tanja				
Hoehn, Holger				

Vom Anmeldeamt auszufüllen	
1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	24 JAN 2000 (24. 01. 00)
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:	2. Zeichnungen <input checked="" type="checkbox"/> eingegangen:  <input type="checkbox"/> nicht eingegangen:
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:	
5. Internationale Recherchenbehörde (falls zwei oder mehr zuständig sind):	ISA /
6. <input type="checkbox"/> Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben	

Vom Internationalen Büro auszufüllen	
Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:	



## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BÖSL, Raphael  
Bardehle.Pagenberg.Dost  
Altenburg.Geissler.Isenbruck  
Galileiplatz 1  
81679 München  
ALLEMAGNEPatent- u. Rechtsanwälte  
Galileiplatz 1, München

16. März 2001

Frist

Seal

Date of mailing (day/month/year) 08 March 2001 (08.03.01)	<b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>  International filing date (day/month/year) 24 January 2000 (24.01.00)
Applicant's or agent's file reference M34899PCBÖ/ps	
International application No. PCT/EP00/00506	

## 1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant    ☐ the inventor    ☒ the agent    ☐ the common representative

## Name and Address

SCHMIDT, Werner  
Robert-Bunsen-Strasse 15  
D-65929 Frankfurt am Main  
ALLEMAGNE

## State of Nationality

## State of Residence

## Telephone No.

89 92 80 50

## Facsimile No.

89 92 80 54 44

## Teleprinter No.

## 2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person    ☒ the name    ☒ the address    ☐ the nationality    ☐ the residence

## Name and Address

BÖSL, Raphael  
Bardehle.Pagenberg.Dost  
Altenburg.Geissler.Isenbruck  
Galileiplatz 1  
81679 München  
Germany

## State of Nationality

## State of Residence

## Telephone No.

89 92 80 50

## Facsimile No.

89 92 80 54 44

## Teleprinter No.

## 3. Further observations, if necessary:

Please note the new file reference.

## 4. A copy of this notification has been sent to:

<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned
<input checked="" type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input checked="" type="checkbox"/> other: former agent

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

## Authorized officer

Athina Nickitas-Etienne

Telephone No.: (41-22) 338.83.38



## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BÖSL, Raphael  
Bardehle.Pagenberg.Dost  
Altenburg.Geissler.Isenbruck  
Galileiplatz 1  
81679 München  
ALLEMAGNEPatent- u. Rechtsanwälte  
Galileiplatz 1, München

16. März 2001

Frist  
Bear.

Date of mailing (day/month/year) 08 March 2001 (08.03.01)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference M34699PCBÖ/ps	
International application No. PCT/EP00/00506	International filing date (day/month/year) 24 January 2000 (24.01.00)

## 1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant
 ☒ the inventor
 ☐ the agent
 ☐ the common representative

## Name and Address

HETERICH, Sabine  
Hauptstrasse 103  
D-97229 Ramsthal  
Germany

## State of Nationality

DE

## State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

## 2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person
 ☒ the name
 ☐ the address
 ☐ the nationality
 ☐ the residence

## Name and Address

HERTERICH, Sabine  
Hauptstrasse 103  
D-97229 Ramsthal  
Germany

## State of Nationality

DE

## State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

## 3. Further observations, if necessary:

## 4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
 ☐ the designated Offices concerned  
☐ the International Searching Authority
 ☒ the elected Offices concerned  
☒ the International Preliminary Examining Authority
 ☐ other:
The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Genève 20, Switzerland

Authorized officer

Athina Nickitas-Etienne

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Telephone No.: (41-22) 338.83.38





## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BÖSL, Raphael  
Bardehle.Pagenberg.Dost  
Altenburg.Geissler.Isenbruck  
Galileiplatz 1  
81679 München  
ALLEMAGNEPatent- u. Rechtsanwälte  
Galileiplatz 1, München

16. März 2001

Frist

Bear.

1

Date of mailing (day/month/year) 08 March 2001 (08.03.01)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference M34699PCBÖ/ps	
International application No. PCT/EP00/00506	International filing date (day/month/year) 24 January 2000 (24.01.00)

## 1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant
 ☒ the inventor
 ☐ the agent
 ☐ the common representative

Name and Address REUTER, Tanja Wredestrasse 5c D-97082 Würzburg Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

## 2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person
 ☐ the name
 ☒ the address
 ☐ the nationality
 ☐ the residence

Name and Address REUTER, Tanja Weinbergstrasse 72 D-63853 Mömlingen Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

## 3. Further observations, if necessary:

## 4. A copy of this notification has been sent to:

<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned
<input checked="" type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Genéve 20, Switzerland	Authorized officer  Athina Nickitas-Etienne
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38



# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Ausender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN  
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

<p>An:</p> <p><b>BARDEHLE PAGENBERG DOST ALTENBURG GEISSLER ISENBRUCK</b></p> <p>Galileiplatz 1 81679 München ALLEMAGNE</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> <p>Patent- u. Rechtsanwälte</p> <p>Galileiplatz 1, München</p> <p><b>22. Mai 2001</b></p> <p>Frist Bear. <span style="border: 1px solid black; padding: 0 5px;">1</span></p> </div>
---	--

## PCT

### MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNGSBERICHTS

(Regel 71.1 PCT)

<p>Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts</p> <p><b>M34599PCBÖ</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>WICHTIGE MITTEILUNG</b></p>	
<p>Internationales Aktenzeichen</p> <p><b>PCT/EP00/00506</b></p>	<p>Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)</p> <p><b>24/01/2000</b></p>	<p>Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)</p> <p><b>05/02/1999</b></p>
<p>Anmelder</p> <p><b>MULTIGENE BIOTECH GMBH et al.</b></p>		

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

#### 4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

<p>Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde</p> <div style="display: flex; align-items: center;"> <p>Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465</p> </div>	<p>Bevollmächtigter Bediensteter</p> <p><b>Büchler, S</b></p> <p>Tel. +49 89 2399-8090</p> <div style="text-align: right;"> </div>
--	--



# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>M34599PCBÖ</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP00/00506</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>24/01/2000</b>	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) <b>05/02/1999</b>
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK <b>C07K14/435</b>		
Anmelder <b>MULTIGENE BIOTECH GMBH et al.</b>		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.  
☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 6 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  <b>23/08/2000</b>	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  <b>21.05.2001</b>
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   <b>Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465</b>	Bevollmächtigter Bediensteter  <b>Kalsner, I</b>  Tel. Nr. +49 89 2399 8708 



**I. Grundlage des Berichts**

1. Hinsichtlich der **B standt** *il* der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):  
**Beschreibung, Seiten:**

1-15                      ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

1-24                      eingegangen am                      30/04/2001    mit Schreiben vom    27/04/2001

**Zeichnungen, Blätter:**

1/3-3/3                      ursprüngliche Fassung

**Sequenzprotokoll in der Beschreibung, Seiten:**

16-18, in der ursprünglich eingereichten Fassung.

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☒ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☒ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen





Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,       Seiten:
- ☐ Ansprüche,       Nr.:
- ☐ Zeichnungen,       Blatt:

5. ☒ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*  
**siehe Beiblatt**

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung.
- ☒ Ansprüche Nr. 23, 24 im Hinblick auf gewerbliche Anwendbarkeit.

Begründung:

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 23, 24 beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):  
**siehe Beiblatt**
  - ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
  - ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
  - ☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:



- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.  
☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

**1. Feststellung**

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	4-17, 19, 21, 23, 24
	Nein: Ansprüche	1-3
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	17, 19, 21, 23, 24
	Nein: Ansprüche	4-16
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-22
	Nein: Ansprüche	

**2. Unterlagen und Erklärungen  
siehe Beiblatt**



**Zu Abschnitt I: Grundlage des Berichts (zusätzliche Bemerkungen)**

- 1) Die mit dem Schreiben vom 27. April 2001 eingereichten Änderungen von **Ansprüchen 1 und 7** entsprechen den Erfordernissen von Art. 34(2)(b) PCT.
- 2) Die neuen **Ansprüche 18, 20 und 22** sind jedoch nicht zulässig. Die Ansprüche beziehen sich auf Gegenstände der Erfindung die so nicht in der ursprünglich eingereichten Anmeldung offenbart waren. Insbesondere sind die neuen Ansprüche unzulässig als sie sich auf die Verwendung Nukleotidsequenzen beziehen, die in der ursprünglich eingereichten Anmeldung nicht als Sequenzprotokolle vorlagen und daher auch nicht recherchiert werden konnten. **Ansprüche 18, 20 und 22** sind daher nicht Gegenstand dieses internationalen, vorläufigen Prüfungsberichtes.

**Zu Abschnitt III: Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

**Ansprüche 23 und 24** beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

**Zu Abschnitt V: Begründete Feststellung hinsichtlich Neuheit, erfinderischer Tätigkeit und gewerblicher Anwendbarkeit**

Die vorliegende Anmeldung betrifft eine cDNA-Sequenz eines Interaktors des Fanconi-Anämie-Proteins der Komplementationsgruppe A und des davon kodierten Proteins, sowie deren Verwendung zur Diagnostik Prävention und Therapie von Erkrankungen, die mit DNA-Reparatur-Defekten, Zellzyklus-Störungen, Tumorgenese und tumorprogression assoziiert sind.

**1) Neuheit**

- 1.1) **Anspruch 1-3** entsprechen nicht den Erfordernissen von Art. 33(2) PCT.



**Anspruch 1** bezieht sich unter anderem auf Abschnitte der in Abb. 1 dargestellten Nukleotidsequenz, auf Sequenzen, die unter stringenten Bedingungen damit hybridisieren, sowie auf Sequenzen, die dazu komplementär sind.

Wie der Anmelder selbst in der Beschreibung erklärt, gibt es zahlreiche Sequenzen in EST-Datenbanken, die zu Abschnitten der in Abb. 1 dargestellten Nukleinsäuresequenz homolog sind und daher unter den Schutzzumfang von Anspruch 1 fallen. (Auch wenn die aufgeführten EST-Sequenzen nun von Anspruch 1c) ausgenommen sind, so bleiben sie dennoch für Ansprüche 1a) und insbesondere 1b) relevant und damit neuheitsschädlich.)

**Ansprüche 1, 2 und 3** können daher in der vorliegenden Form gegenüber diesen ESTs nicht als neu im Sinne von Art. 33(2) PCT anerkannt werden.

- 1.2) **Ansprüche 4-7**, die weitere Ausführungsformen der Nukleinsäure betreffen, **Ansprüche 8-14**, die sich auf ein Polypeptid beziehen, das durch die Nukleinsäure der Ansprüche 1-3 codiert ist, sowie **Ansprüche 15-17, 19, 21, 23 und 24**, die sich auf die Verwendung der beanspruchten Nukleinsäure bzw. des beanspruchten Proteins beziehen, entsprechen den Erfordernissen von Art. 33(2) PCT.

## **2) Erfinderische Tätigkeit**

- 2.1) **Ansprüche 4-16** entsprechen jedoch aus folgenden Gründen nicht den Erfordernissen von Art. 33(3) PCT:

Die Modifizierung und Herstellung von rekombinanten Vektoren oder transformierten Zellen als solches wird als Routine in heutigen Labors angesehen. Insofern als sich die beanspruchten modifizierten Nukleinsäuren, der Vektor bzw. die transformierte Zelle auf bekannte Nukleinsäuren beziehen, können **Ansprüche 4-7** nicht als erfinderisch gelten. Dieselbe Argumentation trifft auf die Polypeptide und die dagegen gerichteten Antikörper, sowie auf die Nukleinsäure oder Polypeptide enthaltenden pharmazeutischen Zusammensetzungen zu. **Anspruch 8-16** werden daher nicht als erfinderisch im Sinne von Art. 33(3) PCT angesehen.





- 2.2) **Ansprüche 17, 19 und 21**, die sich auf die Verwendung der Zusammensetzung gemäß Anspruch 17 zur Diagnostik, Therapie, bzw. Gentherapie von Erkrankungen, die mit DNA-Reparatur-Defekten, Zellzyklus-Störungen, Cytopenien, Tumorgenese und/oder Tumorprogression assoziiert sind, sind weder im Stand der Technik beschrieben noch daraus ableitbar und können daher als erfinderisch anerkannt werden.
- 2.3) **Ansprüche 23 und 24**, die sich auf Verfahren zur Diagnostik bzw. zur Therapie oder Prävention von Erkrankungen, die mit DNA-Reparatur-Defekten, Zellzyklus-Störungen, Cytopenien, Tumorgenese und/oder Tumorprogression assoziiert sind, beziehen, entsprechen ebenfalls den Erfordernissen von Art. 33(3) PCT.



- 1 -

PCT/EP00/00506

13. Februar 2001

MultiGene Biotech GmbH

M34699PC BÖ/Boh/ek

## Patentansprüche

## 1. Nukleinsäure, die

- 5 a) die in Fig. 1 dargestellte Nukleotidsequenz oder einen Protein-codierenden Abschnitt davon,
- b) eine der Sequenz aus a) im Rahmen der Degeneration des genetischen Codes entsprechende Nukleotidsequenz,
- 10 c) eine mit den Sequenzen aus a) und/oder b) unter stringenten Bedingungen hybridisierende Nukleotidsequenz, ausgenommen die EST-Sequenzen: AA165403, AA455594, AA314472, N34087, AA452340, AA182700, N41615, AA470049, AI751597, AA463289, AA132459, W31487, R56355, H58271, H16122, W77956, AA193332, AA323923, AA370209, AA296758,
- 15 W72757, AA093971, AA385544, AA386175, AA165402, AW085713, H42806, AA093977, AI161152, AA370011, AI671702, R71215, AA885343, T79297, AI814869, R81567, AI082713, N29615, AW087726, AW075710, AI952608, AI818073, AI784445, AI432812, AI375568, AI372904,
- 20 AI364106, AI143379, AA993074, AA953985, AA862385, AA761084, AA576229, AA569223, AA463198, AA452117, AA416877, AA074872, W16851, W04568, N40176, AW068354, AA857004, H58663, H15819, AW264944, AI923965, AI692214, AI475321, AI435987, AA961068, AA206059, AI469161,
- 25 T84789, AA507257, AA707515, AA132458, AA179262, T79211, W31505, N25699, T99574, T99363, AI751598, AA713668, T91119, AW105515, AA370208, AI422128, R81568, AI038899, AI971847, AI540650, AI826106,



- 2 -

AA885960, R56263, AA825431, T99147, D31503 und  
AF049564, oder

- d) eine zu den Sequenzen aus a) und/oder b) komplementäre Sequenz umfaßt.

5

2. Nukleinsäure gemäß Anspruch 1, die einen vorzugsweise mindestens 30 Nukleotide umfassenden Protein-codierenden Abschnitt der in Fig. 1 dargestellten Nukleotidsequenz umfaßt.

- 10 3. Nukleinsäure, die eine Homologie von mehr als 65% zu der Nukleotidsequenz gemäß Anspruch 1 oder einem Abschnitt davon aufweist.

4. Modifizierte Nukleinsäure oder Nukleinsäureanalogon, die eine Nukleotidsequenz gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 umfaßt.

15

5. Rekombinanter Vektor, der mindestens eine Kopie einer Nukleinsäure gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 oder einen Abschnitt davon enthält.

- 20 6. Rekombinanter Vektor gemäß Anspruch 5, der die Expression der Nukleinsäure in einer geeigneten Wirtszelle ermöglicht.

- 25 7. Mit einer Nukleinsäure gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 oder einem Vektor gemäß Anspruch 5 oder 6 transformierte Zelle, ein entsprechender nicht-menschlicher transgener Organismus oder Tiermodelle, die das Produkt der Nukleinsäure gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 stabil exprimieren (knock-in) oder deren entsprechendes natürliches Gen gezielt zerstört wurde (knock-out).

8. Polypeptid oder dessen Salz, das von einer Nukleinsäure gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 codiert ist.



- 3 -

9. Polypeptid gemäß Anspruch 8, das
- a) die in Fig. 2 dargestellte Aminosäuresequenz oder
  - b) eine Homologie von mehr als 60% zu der in Fig. 2 dargestellten Aminosäuresequenz aufweist, oder dessen Salz.
10. Fragment des Polypeptids gemäß Anspruch 8 oder 9 mit mindestens 100 Aminosäuren oder dessen Salz.
11. Modifiziertes Polypeptid, das eine Aminosäuresequenz gemäß Anspruch 8 oder 9 umfaßt.
12. Verfahren zur Herstellung des Polypeptids gemäß Anspruch 8 oder 9, das die Kultivierung von Zellen gemäß Anspruch 7 umfaßt sowie die Isolierung des Polypeptids gemäß Anspruch 8 oder 9.
13. Verwendung eines Polypeptids gemäß Anspruch 8 oder 9 oder von Fragmenten dieses Polypeptids als Immunogen zur Herstellung von Antikörpern.
14. Antikörper gegen ein Polypeptid gemäß Anspruch 8 oder 9.
15. Verfahren zur Identifizierung von Effektoren eines Proteins gemäß Anspruch 8 oder 9, mit dessen Hilfe verschiedene potentielle Effektorsubstanzen an Zellen getestet werden können, die das Protein exprimieren.
16. Pharmazeutische Zusammensetzung, die als aktive Komponente
- a) eine Nukleinsäure gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4,





- 4 -

- b) einen Vektor gemäß Anspruch 5 oder 6,
  - c) eine Zelle gemäß Anspruch 7,
  - d) ein Polypeptid gemäß Anspruch 8, 9, 10 oder 11,
  - e) einen Antikörper gemäß Anspruch 14 umfaßt
- 5 und pharmazeutisch übliche Träger-, Hilfs- und/oder Zusatzstoffe enthält.
17. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß Anspruch 16 zur Diagnostik von Erkrankungen, die mit DNA-Reparatur-Defekten, Zellzyklus-Störungen, Cytopenien, Tumorgenese und/oder Tumorprogression assoziiert sind, oder einer Prädisposition solcher Erkrankungen.
- 10
18. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Diagnostik von Erkrankungen, die mit DNA-Reparatur-Defekten, Zellzyklus-Störungen, Cytopenien, Tumorgenese und/oder Tumorprogression assoziiert sind, oder einer Prädisposition solcher Erkrankungen, die als aktive Komponente
- 15
- a) eine der in Anspruch 1c genannten EST-Sequenzen,
  - b) einen rekombinanten Vektor, der mindestens eine Kopie der o.g. EST-Sequenzen enthält,
  - c) einen rekombinanten Vektor gemäß b), der die Expression der Nukleinsäure in einer geeigneten Wirtszelle ermöglicht,
  - d) eine Zelle gemäß Anspruch 7, wobei die Nukleinsäure aus einer der o.g. EST-Sequenzen besteht,
  - e) ein Polypeptid, das von einer der o.g. EST-Sequenzen kodiert wird, oder dessen Salz,
  - f) ein Polypeptid gemäß e), das die in Fig. 2 dargestellte Aminosäuresequenz oder eine Homologie von mehr als 60% zu der in Fig. 2 dargestellten Aminosäuresequenz aufweist, oder dessen Salz,
  - g) ein Fragment des unter e) oder f) genannten Polypeptids mit mindestens 100 Aminosäuren oder dessen Salz,
- 20
- 25



- 5 -

- h) ein modifiziertes Polypeptid, das eine Aminosäuresequenz, gemäß e) oder f),
  - i) einen Antikörper gegen ein Polypeptid gemäß Anspruch e) oder f)
- und pharmazeutisch übliche Träger-, Hilfs- und/oder Zusatzstoffe enthält.

- 5 19. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß Anspruch 16 zur Therapie oder Prävention von Erkrankungen, die mit DNA-Reparatur-Defekten, Zellzyklus-Störungen, Cytopenien, Tumorgenese und/oder Tumorprogression assoziiert sind.
- 10 20. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß Anspruch 18 zur Therapie oder Prävention von Erkrankungen, die mit DNA-Reparatur-Defekten, Zellzyklus-Störungen, Cytopenien, Tumorgenese und/oder Tumorprogression assoziiert sind.
- 15 21. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß Anspruch 16 zur Gentherapie von Erkrankungen, die mit DNA-Reparatur-Defekten, Zellzyklus-Störungen, Cytopenien, Tumorgenese und/oder Tumorprogression assoziiert sind.
- 20 22. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß Anspruch 18 zur Gentherapie von Erkrankungen, die mit DNA-Reparatur-Defekten, Zellzyklus-Störungen, Cytopenien, Tumorgenese und/oder Tumorprogression assoziiert sind.
- 25 23. Verfahren zur Diagnostik von Erkrankungen, die mit DNA-Reparatur-Defekten, Zellzyklus-Störungen, Cytopenien, Tumorgenese und/oder Tumorprogression assoziiert sind oder einer Prädisposition für solche Erkrankungen, bei dem man einen Patienten oder eine aus dem Patienten stammende Probe mit einer Zusammensetzung gemäß Anspruch 16 in Kontakt bringt und die Nukleotidsequenz und/oder die Expression einer Nukleinsäure gemäß Anspruch 1 bestimmt.



- 6 -

24. Verfahren zur Therapie oder Prävention von Erkrankungen, die mit DNA-Reparatur-Defekten, Zellzyklus-Störungen, Cytopenien, Tumorgenese und/oder Tumorprogression assoziiert sind, bei dem man einem Patienten eine Zusammensetzung gemäß Anspruch 16 verabreicht, die die aktive Komponente in einer gegen die Erkrankung wirksamen Menge enthält.

5



# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT<sup>PCT</sup>

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 23 MAY 2001



WIPO

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>M34599PCBÖ</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP00/00506</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>24/01/2000</b>	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) <b>05/02/1999</b>
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK <b>C07K14/435</b>		
Anmelder <b>MULTIGENE BIOTECH GMBH et al.</b>		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.  
  
☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).  
  
 Diese Anlagen umfassen insgesamt 6 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  <b>23/08/2000</b>	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  <b>21.05.2001</b>
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   <b>Europäisches Patentamt</b> <b>D-80298 München</b> <b>Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d</b> <b>Fax: +49 89 2399 - 4465</b>	Bevollmächtigter Bediensteter  <b>Kalsner, I</b>  <b>Tel. Nr. +49 89 2399 8708</b> 



2

3



**I. Grundlage des Berichts**

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):  
**Beschreibung, Seiten:**

1-15                      ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

1-24                      eingegangen am                      30/04/2001    mit Schreiben vom    27/04/2001

**Zeichnungen, Blätter:**

1/3-3/3                      ursprüngliche Fassung

**Sequenzprotokoll in der Beschreibung, Seiten:**

16-18, in der ursprünglich eingereichten Fassung.

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☒ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☒ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen



Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,       Seiten:
- ☐ Ansprüche,        Nr.:
- ☐ Zeichnungen,       Blatt:

5. ☒ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*  
**siehe Beiblatt**

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung.
- ☒ Ansprüche Nr. 23, 24 im Hinblick auf gewerbliche Anwendbarkeit.

Begründung:

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 23, 24 beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):  
**siehe Beiblatt**
  - ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
  - ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
  - ☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:



- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.  
☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

**1. Feststellung**

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	4-17, 19, 21, 23, 24
	Nein: Ansprüche	1-3
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	17, 19, 21, 23, 24
	Nein: Ansprüche	4-16
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-22
	Nein: Ansprüche	

**2. Unterlagen und Erklärungen  
siehe Beiblatt**



**Zu Abschnitt I: Grundlage des Bespruchs (zusätzlich Bemerkungen)**

- 1) Die mit dem Schreiben vom 27. April 2001 eingereichten Änderungen von **Ansprüchen 1 und 7** entsprechen den Erfordernissen von Art. 34(2)(b) PCT.
- 2) Die neuen **Ansprüche 18, 20 und 22** sind jedoch nicht zulässig. Die Ansprüche beziehen sich auf Gegenstände der Erfindung die so nicht in der ursprünglich eingereichten Anmeldung offenbart waren. Insbesondere sind die neuen Ansprüche unzulässig als sie sich auf die Verwendung Nukleotidsequenzen beziehen, die in der ursprünglich eingereichten Anmeldung nicht als Sequenzprotokolle vorlagen und daher auch nicht recherchiert werden konnten. **Ansprüche 18, 20 und 22** sind daher nicht Gegenstand dieses internationalen, vorläufigen Prüfungsberichtes.

**Zu Abschnitt III: Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

**Ansprüche 23 und 24** beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

**Zu Abschnitt V: Begründete Feststellung hinsichtlich Neuheit, erfinderischer Tätigkeit und gewerblicher Anwendbarkeit**

Die vorliegende Anmeldung betrifft eine cDNA-Sequenz eines Interaktors des Fanconi-Anämie-Proteins der Komplementationsgruppe A und des davon kodierten Proteins, sowie deren Verwendung zur Diagnostik Prävention und Therapie von Erkrankungen, die mit DNA-Reparatur-Defekten, Zellzyklus-Störungen, Tumorgenese und tumorprogression assoziiert sind.

**1) Neuheit**

- 1.1) **Ansprüche 1-3** entsprechen nicht den Erfordernissen von Art. 33(2) PCT.





**Anspruch 1** bezieht sich unter anderem auf Abschnitte der in Abb. 1 dargestellten Nukleotidsequenz, auf Sequenzen, die unter stringenten Bedingungen damit hybridisieren, sowie auf Sequenzen, die dazu komplementär sind.

Wie der Anmelder selbst in der Beschreibung erklärt, gibt es zahlreiche Sequenzen in EST-Datenbanken, die zu Abschnitten der in Abb. 1 dargestellten Nukleinsäuresequenz homolog sind und daher unter den Schutzzumfang von Anspruch 1 fallen. (Auch wenn die aufgeführten EST-Sequenzen nun von Anspruch 1c) ausgenommen sind, so bleiben sie dennoch für Ansprüche 1a) und insbesondere 1b) relevant und damit neuheitsschädlich.)

**Ansprüche 1, 2 und 3** können daher in der vorliegenden Form gegenüber diesen ESTs nicht als neu im Sinne von Art. 33(2) PCT anerkannt werden.

- 1.2) **Ansprüche 4-7**, die weitere Ausführungsformen der Nukleinsäure betreffen, **Ansprüche 8-14**, die sich auf ein Polypeptid beziehen, das durch die Nukleinsäure der Ansprüche 1-3 codiert ist, sowie **Ansprüche 15-17, 19, 21, 23 und 24**, die sich auf die Verwendung der beanspruchten Nukleinsäure bzw. des beanspruchten Proteins beziehen, entsprechen den Erfordernissen von Art. 33(2) PCT.

## **2) Erfinderische Tätigkeit**

- 2.1) **Ansprüche 4-16** entsprechen jedoch aus folgenden Gründen nicht den Erfordernissen von Art. 33(3) PCT:

Die Modifizierung und Herstellung von rekombinanten Vektoren oder transformierten Zellen als solches wird als Routine in heutigen Labors angesehen. Insofern als sich die beanspruchten modifizierten Nukleinsäuren, der Vektor bzw. die transformierte Zelle auf bekannte Nukleinsäuren beziehen, können **Ansprüche 4-7** nicht als erfinderisch gelten. Dieselbe Argumentation trifft auf die Polypeptide und die dagegen gerichteten Antikörper, sowie auf die Nukleinsäure oder Polypeptide enthaltenden pharmazeutischen Zusammensetzungen zu. **Ansprüche 8-16** werden daher nicht als erfinderisch im Sinne von Art. 33(3) PCT angesehen.



- 2.2) **Ansprüche 17, 19 und 21**, die sich auf die Verwendung der Zusammensetzung gemäß Anspruch 17 zur Diagnostik, Therapie, bzw. Gentherapie von Erkrankungen, die mit DNA-Reparatur-Defekten, Zellzyklus-Störungen, Cytopenien, Tumorgenese und/oder Tumorprogression assoziiert sind, sind weder im Stand der Technik beschrieben noch daraus ableitbar und können daher als erfinderisch anerkannt werden.
- 2.3) **Ansprüche 23 und 24**, die sich auf Verfahren zur Diagnostik bzw. zur Therapie oder Prävention von Erkrankungen, die mit DNA-Reparatur-Defekten, Zellzyklus-Störungen, Cytopenien, Tumorgenese und/oder Tumorprogression assoziiert sind, beziehen, entsprechen ebenfalls den Erfordernissen von Art. 33(3) PCT.



PCT/EP00/00506  
MultiGene Biotech GmbH

13. Februar 2001  
M34699PC BÖ/Boh/ek

### Patentansprüche

1. Nukleinsäure, die
- 5 a) die in Fig. 1 dargestellte Nukleotidsequenz oder einen Protein-codierenden Abschnitt davon,
- b) eine der Sequenz aus a) im Rahmen der Degeneration des genetischen Codes entsprechende Nukleotidsequenz,
- c) eine mit den Sequenzen aus a) und/oder b) unter stringenten Bedingungen hybridisierende Nukleotidsequenz, ausgenommen die
- 10 EST-Sequenzen: AA165403, AA455594, AA314472, N34087, AA452340, AA182700, N41615, AA470049, AI751597, AA463289, AA132459, W31487, R56355, H58271, H16122, W77956, AA193332, AA323923, AA370209, AA296758,
- 15 W72757, AA093971, AA385544, AA386175, AA165402, AW085713, H42806, AA093977, AI161152, AA370011, AI671702, R71215, AA885343, T79297, AI814869, R81567, AI082713, N29615, AW087726, AW075710, AI952608, AI818073, AI784445, AI432812, AI375568, AI372904,
- 20 AI364106, AI143379, AA993074, AA953985, AA862385, AA761084, AA576229, AA569223, AA463198, AA452117, AA416877, AA074872, W16851, W04568, N40176, AW068354, AA857004, H58663, H15819, AW264944, AI923965, AI692214, AI475321, AI435987, AA961068, AA206059, AI469161,
- 25 T84789, AA507257, AA707515, AA132458, AA179262, T79211, W31505, N25699, T99574, T99363, AI751598, AA713668, T91119, AW105515, AA370208, AI422128, R81568, AI038899, AI971847, AI540650, AI826106,



- 2 -

AA885960, R56263, AA825431, T99147, D31503 und  
AF049564, oder

- d) eine zu den Sequenzen aus a) und/oder b) komplementäre Sequenz umfaßt.

5

2. Nukleinsäure gemäß Anspruch 1, die einen vorzugsweise mindestens 30 Nukleotide umfassenden Protein-codierenden Abschnitt der in Fig. 1 dargestellten Nukleotidsequenz umfaßt.

- 10 3. Nukleinsäure, die eine Homologie von mehr als 65% zu der Nukleotidsequenz gemäß Anspruch 1 oder einem Abschnitt davon aufweist.

4. Modifizierte Nukleinsäure oder Nukleinsäureanalogon, die eine Nukleotidsequenz gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 umfaßt.

15

5. Rekombinanter Vektor, der mindestens eine Kopie einer Nukleinsäure gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 oder einen Abschnitt davon enthält.

- 20 6. Rekombinanter Vektor gemäß Anspruch 5, der die Expression der Nukleinsäure in einer geeigneten Wirtszelle ermöglicht.

- 25 7. Mit einer Nukleinsäure gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 oder einem Vektor gemäß Anspruch 5 oder 6 transformierte Zelle, ein entsprechender nicht-menschlicher transgener Organismus oder Tiermodelle, die das Produkt der Nukleinsäure gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 stabil exprimieren (knock-in) oder deren entsprechendes natürliches Gen gezielt zerstört wurde (knock-out).

8. Polypeptid oder dessen Salz, das von einer Nukleinsäure gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 codiert ist.





9. Polypeptid gemäß Anspruch 8, das
- a) die in Fig. 2 dargestellte Aminosäuresequenz oder
  - b) eine Homologie von mehr als 60% zu der in Fig. 2 dargestellten Aminosäuresequenz aufweist, oder dessen Salz.
- 5
10. Fragment des Polypeptids gemäß Anspruch 8 oder 9 mit mindestens 100 Aminosäuren oder dessen Salz.
- 10 11. Modifiziertes Polypeptid, das eine Aminosäuresequenz gemäß Anspruch 8 oder 9 umfaßt.
12. Verfahren zur Herstellung des Polypeptids gemäß Anspruch 8 oder 9, das die Kultivierung von Zellen gemäß Anspruch 7 umfaßt sowie die Isolierung des Polypeptids gemäß Anspruch 8 oder 9.
- 15
13. Verwendung eines Polypeptids gemäß Anspruch 8 oder 9 oder von Fragmenten dieses Polypeptids als Immunogen zur Herstellung von Antikörpern.
- 20 14. Antikörper gegen ein Polypeptid gemäß Anspruch 8 oder 9.
15. Verfahren zur Identifizierung von Effektoren eines Proteins gemäß Anspruch 8 oder 9, mit dessen Hilfe verschiedene potentielle Effektorsubstanzen an Zellen getestet werden können, die das Protein exprimieren.
- 25
16. Pharmazeutische Zusammensetzung, die als aktive Komponente
- a) eine Nukleinsäure gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4,



- 4 -

- b) einen Vektor gemäß Anspruch 5 oder 6,
  - c) eine Zelle gemäß Anspruch 7,
  - d) ein Polypeptid gemäß Anspruch 8, 9, 10 oder 11,
  - e) einen Antikörper gemäß Anspruch 14 umfaßt
- 5 und pharmazeutisch übliche Träger-, Hilfs- und/oder Zusatzstoffe enthält.
17. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß Anspruch 16 zur Diagnostik von Erkrankungen, die mit DNA-Reparatur-Defekten, Zellzyklus-Störungen, Cytopenien, Tumorgenese und/oder Tumorprogression assoziiert sind, oder einer Prädisposition solcher Erkrankungen.
- 10
18. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Diagnostik von Erkrankungen, die mit DNA-Reparatur-Defekten, Zellzyklus-Störungen, Cytopenien, Tumorgenese und/oder Tumorprogression assoziiert sind, oder einer Prädisposition solcher Erkrankungen, die als aktive Komponente
- 15
- a) eine der in Anspruch 1c genannten EST-Sequenzen,
  - b) einen rekombinanten Vektor, der mindestens eine Kopie der o.g. EST-Sequenzen enthält,
  - c) einen rekombinanten Vektor gemäß b), der die Expression der Nukleinsäure in einer geeigneten Wirtszelle ermöglicht,
- 20
- d) eine Zelle gemäß Anspruch 7, wobei die Nukleinsäure aus einer der o.g. EST-Sequenzen besteht,
  - e) ein Polypeptid, das von einer der o.g. EST-Sequenzen kodiert wird, oder dessen Salz,
- 25
- f) ein Polypeptid gemäß e), das die in Fig. 2 dargestellte Aminosäuresequenz oder eine Homologie von mehr als 60% zu der in Fig. 2 dargestellten Aminosäuresequenz aufweist, oder dessen Salz,
  - g) ein Fragment des unter e) oder f) genannten Polypeptids mit mindestens 100 Aminosäuren oder dessen Salz,



- 5 -

- h) ein modifiziertes Polypeptid, das eine Aminosäuresequenz, gemäß e) oder f),
  - i) einen Antikörper gegen ein Polypeptid gemäß Anspruch e) oder f)
- und pharmazeutisch übliche Träger-, Hilfs- und/oder Zusatzstoffe enthält.

- 5     19.     Verwendung einer Zusammensetzung gemäß Anspruch 16 zur Therapie oder  
Prävention von Erkrankungen, die mit DNA-Reparatur-Defekten, Zellzyklus-  
Störungen, Cytopenien, Tumorgenese und/oder Tumorprogression assoziiert sind.
- 10     20.     Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß Anspruch 18 zur  
Therapie oder Prävention von Erkrankungen, die mit DNA-Reparatur-Defekten,  
Zellzyklus-Störungen, Cytopenien, Tumorgenese und/oder Tumorprogression as-  
soziiert sind.
- 15     21.     Verwendung einer Zusammensetzung gemäß Anspruch 16 zur Genterapie von  
Erkrankungen, die mit DNA-Reparatur-Defekten, Zellzyklus-Störungen, Cytope-  
nien, Tumorgenese und/oder Tumorprogression assoziiert sind.
- 20     22.     Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß Anspruch 18 zur  
Genterapie von Erkrankungen, die mit DNA-Reparatur-Defekten, Zellzyklus-  
Störungen, Cytopenien, Tumorgenese und/oder Tumorprogression assoziiert sind.
- 25     23.     Verfahren zur Diagnostik von Erkrankungen, die mit DNA-Reparatur-Defekten,  
Zellzyklus-Störungen, Cytopenien, Tumorgenese und/oder Tumorprogression as-  
soziiert sind oder einer Prädisposition für solche Erkrankungen, bei dem man ei-  
nen Patienten oder eine aus dem Patienten stammende Probe mit einer Zusam-  
mensetzung gemäß Anspruch 16 in Kontakt bringt und die Nukleotidsequenz  
und/oder die Expression einer Nukleinsäure gemäß Anspruch 1 bestimmt.



- 6 -

24. Verfahren zur Therapie oder Prävention von Erkrankungen, die mit DNA-Reparatur-Defekten, Zellzyklus-Störungen, Cytopenien, Tumorgenese und/oder Tumorprogression assoziiert sind, bei dem man einem Patienten eine Zusammensetzung gemäß Anspruch 16 verabreicht, die die aktive Komponente in einer gegen die Erkrankung wirksamen Menge enthält.
- 5

